

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Всероссийское Научное Общество
Кардиологов

Государственный
научно-исследовательский центр
профилактической медицины

Адрес редакции:

101990, Москва, Петроверигский пер-к, 10;
тел./факс: (495) 621 00 93; (495) 621 93 02;
e-mail: oganov@gnicpm.ru

WWW-страница:

www.scardio.ru/KVTP

Журнал включен в перечень изданий,
рекомендованных
Высшей Аттестационной Комиссией
(редакция — 2010 г.)
Начиная с 2007г журнал включен в следующие
индексы цитирования (импакт-индекс):
Science Citation Index Expanded (SciSearch®),
Journal Citation Reports/ Science Edition
Полнотекстовые версии всех номеров журнала
размещены на сайте Научной Электронной
Библиотеки: www.elibrary.ru

Подписной индекс каталога Роспечать:

81197 — для индивидуальных подписчиков
20847 — для предприятий и организаций
Подписной индекс Пресса России:
42434 — для индивидуальных подписчиков
42524 — для предприятий и организаций

Зарубежная подписка.

Каталог Роспечать: 20849, 20435
“МК-Periodica” partners or directly:
e-mail: info@periodicals.ru,
http://www.periodicals.ru

Издатель:

ООО “Силиция-Полиграф”

Адрес издательства:

115478, Москва, а/я 509;
тел. (495) 323 53 88; факс (495) 324 22 34;
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

**Перепечатка статей возможна только с
письменного разрешения издательства.**

**Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель.**

Журнал зарегистрирован Министерством РФ
по делам печати, телерадиовещания и средств
массовых коммуникаций 30.11.2001 г.
(ПИ № 77-11335)

Установочный тираж: 5000

Периодичность: 8 раз в год

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION, V.10, N 5'2011

Основан в 2002 г.

Том 10

5'2011

Редакционная коллегия:

Главный редактор журнала
Р.Г. Оганов (Москва)

Заместители главного редактора

А.Н. Бритов (Москва)
Я.Л. Габинский (Екатеринбург)
Ю.М. Поздняков (Жуковский)

Ответственный редактор номера

В.В. Кухарчук (Москва)

Ответственный секретарь

Д.В. Небиеридзе (Москва)

Члены редколлегии

С.А. Бойцов (Москва)
Ю.И. Бузиашвили (Москва)
Ю.А. Васюк (Москва)
В.Р. Вебер (Великий Новгород)
Э.Г. Волкова (Челябинск)
А.С. Галявич (Казань)
М.Г. Глезер (Москва)
А.П. Голиков (Москва)
Ю.И. Гринштейн (Красноярск)
А.Д. Деев (Москва)
П.Я. Довгалецкий (Саратов)
В.С. Задионченко (Москва)
Ж.Д. Кобалава (Москва)
В.В. Кухарчук (Москва)
В.И. Маколкин (Москва)
А.И. Мартынов (Москва)
С.Ю. Марцевич (Москва)
С.В. Недогода (Волгоград)
В.И. Подзолков (Москва)
Г.И. Симонова (Новосибирск)
И.Е. Чазова (Москва)
В.Б. Чумбуридзе (Тбилиси, Грузия)
С.А. Шальнова (Москва)
Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург)
Т.А. Батыралиев (Газиантеп, Турция)
В.Л. Габинский (Атланта, США)

Ответственный за перевод

О.В. Вихирева (Москва)

Редактор

Н.В. Киселева (Москва)

Корректор

Л.Л. Чекрыгина (Москва)

Компьютерная верстка

В.Ю. Андреева (Москва)

Содержание Передовая

Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., Тюрина Т.В.,
Марцевич С.Ю., Смирнова Н.В., Рудакова А.В.
Как помочь курящему пациенту: новые
возможности

Эпидемиология и профилактика

Карамнова Н.С., Калинина А.М., Олейникова Н.В.,
Еганын Р.А., Выгодин В.А., Киселева Н.В.
Изучение факторов риска сердечно-сосудистых
заболеваний в коллективе педагогов
общеобразовательных школ

Оригинальные статьи

Артериальная гипертензия

Васильев А.П., Стрельцова Н.Н., Секисова М.А.,
Малишевский М.В., Самойлова И.В.
Функциональные особенности микроциркуляции
у больных артериальной гипертензией
и их прогностическое значение

Потешкина Н.Г., Селиванова Г.Б., Жалсараев Т.Ж.
Оценка взаимосвязи функциональной активности
эндотелия сосудов и суточной динамики
артериального давления при артериальной
гипертензии на фоне терапии антагонистами
рецепторов ангиотензина

Ишемическая болезнь сердца

Никишин А.Г., Пирназаров М.М., Мамарасулов Т.М.
Эффективность терапии ранней постинфарктной
стенокардии высокими дозами симvastатина
Казак М.В., Суховей Н.А., Омеляненко М.Г.,
Томилова И.К., Алексахина Е.Л., Плеханов В.Г.,
Романчук С.В.

Эндотелиальная дисфункция и прогноз после
интервенционных вмешательств у пациентов
с ишемической болезнью сердца в сочетании
с артериальной гипертензией

Маликов В.Е., Арзуманян М.А., Донецкая О.П.
Фармакологическая коррекция индукции про-
и противовоспалительных цитокинов и состояния
системы энергетического обеспечения у больных
ишемической болезнью сердца, осложненной
хронической сердечной недостаточностью

Острый коронарный синдром

Барбараш Л.С., Коваленко О.В., Херасков В.Ю.,
Моисеев Г.В., Крючков Д.В., Артамонова Г.В.
Новые организационные подходы оказания
медицинской помощи при остром коронарном
синдроме

Марков В.А., Белокопытова Н.В., Рябов В.В.,
Сыркина А.Г.
Опыт применения метода усиленной наружной
контрпульсации у пациента с острым коронарным
синдромом в период подготовки к операции
коронарного шунтирования

Инфаркт миокарда

Рыбак О.К., Довгалецкий Я.П., Фурман Н.В.,
Бурлака А.Н., Дурнова Н.Ю.
Оценка негомогенности процессов
реполяризации у больных инфарктом миокарда
по временной вариабельности (дисперсии)
интервала QT и динамике первой производной
электрокардиограммы

Content Editorial

Oganov R.G., Maslennikova G.Ya., Tyurina T.V.,
Martsevich S.Yu., Smirnova N.V., Rudakova A.V.
How to help smoking patients: new opportunities

Epidemiology and Prevention

Karamnova N.S., Kalinina A.M., Oleynikova N.V.,
Eganyan R.A., Vygodin V.A., Kisseleva N.V.
Cardiovascular risk factors in school teachers

Original articles

Arterial hypertension

Vasilyev A.P., Streltsova N.N., Sekisova M.A.,
Malishevskiy M.V., Samoylova I.V.
Functional characteristics of microcirculation and their
prognostic value in patients with arterial hypertension

Poteshkina N.G., Selivanova G.B., Zhalsaraev T.Zh.
Endothelial functional activity and circadian blood
pressure dynamics in hypertensive patients treated with
angiotensin receptor antagonists

Coronary heart disease

Nikishin A.G., Pirnazarov M.M., Mamarasulov T.M.
High-dose simvastatin therapy effectiveness in early
post-infarction angina treatment

Kazak M.V., Sukhovoy N.A., Omelyanenko M.G.,
Tomilova I.K., Aleksakhina E.L., Plekhanov V.G.,
Romanchuk S.V.
Endothelial dysfunction and prognosis after coronary
interventions in patients with coronary heart disease
and arterial hypertension

Malikov V.E., Arzumanyan M.A., Donetskaya O.P.
Pharmacological correction of pro- and anti-
inflammatory cytokine induction and energy
metabolism system state in patients with coronary heart
disease and chronic heart failure

Acute coronary syndrome

Barbarash L.S., Kovalenko O.V., Kheraskov V.Yu.,
Moiseenkov G.V., Kruchkov D.V., Artamonova G.V.
New organisational strategies in acute coronary
syndrome management

Markov V.A., Belokopytova N.V., Ryabov V.V.,
Syrkina A.G.
Enhanced external counterpulsation in acute coronary
syndrome, as a part of the pre-coronary artery bypass
surgery treatment

Myocardial infarction

Rybak O.K., Dovgalevskiy Ya.P., Furman N.V.,
Burlaka A.N., Durnova N.Yu.
Assessment of repolarization heterogeneity in
myocardial infarction patients by QT interval time
variability (dispersion) and dynamics of the first
electrocardiogram derivative

Аритмии сердца

Гоголашвили Н.Г., Литвиненко М.В.,
Почицаева Т.Н., Вавитова Е.С., Поликарпов Л.С.,
Новгородцева Н.Я.

Частота желудочковых аритмий
и возможности их лечения препаратом омега-
3 полиненасыщенных жирных кислот у больных
в течение года после инфаркта миокарда

Берестенникова Л.Н., Чумакова Г.А.

Предикторы пароксизмальной формы
тиреотоксической фибрилляции предсердий

Разное

Малинова Л.И., Денисова Т.П., Шувалов С.С.

Сердце долгожителей — клинико-
инструментальные особенности

Багманова З.А., Мазур Н.А., Плечев В.В.,
Карамова И.М., Руденко В.Г.

Сравнительный анализ клинического течения
и тактики лечения больных с изолированным
мышечным мостиком или сочетанным
поражением коронарной артерии

Табакьян Е.А., Комлев А.Е., Марголина А.А.,
Акчурин Р.С.

Применение заместительной почечной
терапии в лечении и профилактике контраст-
индуцированной нефропатии после операций
на сердце и сосудах

Шпак Л.В., Волкова Ю.А.

Оценка эффективности ивабрадина
в предоперационной подготовке больных
манифестным тиреотоксикозом

Мнение по проблеме

Родионов А.В., Айнетдинова Д.Х., Сулимов В.А.

Двойная антитромбоцитарная терапия больных
с острым коронарным синдромом

Грейтхаус М.

Антигипертензивная эффективность монотерапии
олмесартаном медоксомилом в сравнении
с комбинированной терапией другими
блокаторами рецепторов к ангиотензину II
и гидрохлортиазидом

Обзоры

Жукова Н.С., Староверов И.И.

Возможности использования стволовых клеток
для лечения больных с ишемической болезнью
сердца. Часть II. Мононуклеарная фракция клеток
костного мозга

Лупанов В.П.

Современные функциональные методы
исследования сердечно-сосудистой системы
в диагностике, оценке тяжести и прогнозе
больных ишемической болезнью сердца

Масленникова Г.Я.

Отчет о проведении научно-образовательного
форума “Кардиология 2011”

Юбилеи

К юбилею Алексея Петровича Голикова

Cardiac arrhythmias

57 Gogolashvili N.G., Litvinenko M.V., Pochikaeva T.N.,
Vavitova E.S., Polikarpov L.S., Novgorodtseva N.Ya.
Ventricular arrhythmia prevalence and treatment with
omega-3 polyunsaturated fatty acids in patients who
suffered myocardial infarction within the last year

63 Berestennikova L.N., Chumakova G.A.
Predictors of paroxysmal thyrotoxic atrial fibrillation

Miscellaneous

68 Malinova L.I., Denisova T.P., Shuvalov S.S.
Heart and longevity — clinical and instrumental
features

72 Bagmanova Z.A., Mazur N.A., Plechev V.V.,
Karamova I.M., Rudenko V.G.
Comparison of clinical course and therapeutic strategy
in patients with isolated myocyte bridges of coronary
arteries or combined coronary artery pathology

77 Tabakyan E.A., Komlev A.E., Margolina A.A.,
Akchurin R.S.
Renal replacement therapy in the treatment and
prevention of contrast-induced nephropathy after
cardiovascular surgery

82 Shpak L.V., Volkova Yu.A.
Effectiveness of pre-surgery ivabradine treatment
in patients with manifested thyrotoxicosis

Opinion upon problem

87 Rodionov A.V., Aynetdinova D.Kh., Sulimov V.A.
Double antiplatelet therapy in patients with acute
coronary syndrome

92 Greathouse M.
A review of olmesartan medoxomil monotherapy:
antihypertensive efficacy similar to that of other
angiotensin II receptor blocker/hydrochlorothiazide
combinations?

Reviews

99 Zhukova N.S., Staroverov I.I.
Stem cells in treating patients with coronary heart dis-
ease. Part II. Bone marrow-derived mononuclear cells

106 Lupanov V.P.
Diagnostic and prognostic role of the modern
instrumental methods for cardiovascular examination in
patients with coronary heart disease

116 Maslennikova G.Ya.
Scientific and Educational Forum “Cardiology 2011”

Jubilee

118 Alexey P. Golikov’s jubilee

Как помочь курящему пациенту: новые возможности



Р.Г. Оганов¹, Г.Я. Масленникова^{1*}, Т.В. Тюрина², С.Ю. Марцевич¹,
Н.В. Смирнова³, А.В. Рудакова⁴

¹Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздравсоцразвития России. Москва, Россия; ²Ленинградский областной кардиологический диспансер. Санкт-Петербург, Россия; ³Респираторный центр при Ярославской областной клинической больнице. Ярославль, Россия; ⁴Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия. Санкт-Петербург, Россия

How to help smoking patients: new opportunities

R.G. Oganov¹, G.Ya. Maslennikova^{1*}, T.V. Tyurina², S.Yu. Martsevich¹, N.V. Smirnova³,
A.V. Rudakova⁴

¹State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia; ²Leningrad Region Cardiology Dispanser. St. Petersburg, Russia; ³Yaroslavl Region Clinical Hospital, Respiratory Centre. Yaroslavl, Russia; ⁴St. Petersburg Chemical and Pharmaceutical Academy. St. Petersburg, Russia

В большом количестве публикаций представлены доказательства пагубного влияния курения практически на все органы и системы человеческого организма. В то же время в литературных источниках крайне мало уделяется внимания способам отказа от курения, в частности, фармакотерапевтическим. Известно, что курение — это не вредная привычка, а болезнь, обусловленная никотиновой зависимостью. ВОЗ определила курение как хроническое, рецидивирующее заболевание. Именно поэтому, только 3–5 % курящих удается отказаться от курения самостоятельно (сила воли), без профессиональной поддержки и медикаментозной терапии.

С целью информирования врачей об эффективных фармакотерапевтических способах отказа от курения в рамках научно-образовательного Форума “Кардиология — 2011”, который состоялся 15 февраля 2011 г в Москве под председательством Президента Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), академика РАМН Оганова Р. Г., был организован симпозиум “Как помочь курящему пациенту: новые возможности”. На симпозиуме с докладами выступили проф. Тюрина Т.В. (Санкт-Петербург), проф. Марцевич С.Ю. (Москва), проф. Рудакова А.В. (Санкт-Петербург) и врач Смирнова Н.В. (Ярославль).

В докладе проф. Тюриной Т.В. были представлены данные о связи курения и рисков развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), их ослож-

нений, о выгодах отказа от курения, которые могут получить кардиологические пациенты и государство. В докладе прозвучало, что Россия занимает лидирующее место по распространенности курения среди населения, и в большой мере в связи с этим, — по смертности от ССЗ. Риск развития ССЗ, в т.ч. ишемической болезни сердца (ИБС) и мозгового инсульта (МИ), у курящего человека в среднем в 2 раза выше, чем у некурящего. Это связано с вызванным курением нарушением функции эндотелия, ухудшением биохимических показателей и реологических свойств крови, потенцированием процессов развития атеросклероза. Атеросклеротические поражения периферических артерий у курящих развиваются на 10 лет раньше, чем у некурящих, что приводит к увеличению частоты ампутаций нижних конечностей в 2 раза по сравнению с некурящими. Курение значительно снижает эффективность препаратов, применяемых для лечения ССЗ. У курящих отмечено более тяжелое течение хирургических операций на сердце и сосудах и повышение частоты послеоперационных осложнений и смертности, удлинение периода заживления послеоперационных ран и продолжительности госпитализации. Докладчик представила результаты международных исследований, которые доказывают, что отказ от курения, с позиций первичной профилактики ССЗ и снижения смертности, даже более эффективен, чем терапия статинами и нормализация артериального давления (АД),

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: gmaslennikova@gnicpm.ru

[¹Оганов Р.Г. — академик РАМН, ¹Масленникова Г.Я. (*контактное лицо) — ведущий научный сотрудник, ²Тюрина Т.В. — профессор, ¹Марцевич С.Ю. — профессор, ³Смирнова Н.В. — врач, ⁴Рудакова А.В. — профессор].

т. к. позволяет сохранить больше жизней. Уже в первые дни отказа от курения риск развития ССЗ снижается на 30 %, а через 2 нед. отказа от курения улучшаются биохимические показатели, реологические свойства крови, гемодинамические параметры и нормализуется АД, частота сердечных сокращений (ЧСС). При отказе от курения более чем в 2 раза снижается риск развития инфаркта миокарда (ИМ), МИ, аритмогенной смерти на фоне ИМ, уменьшается необходимость в процедурах повторного аортокоронарного шунтирования (АКШ), реваскуляризации. Отказ от курения снижает риск развития атеросклероза периферических сосудов более чем 5 раз. У пациентов, перенесших АКШ, при отказе от курения повышается выживаемость в течение первых 5 лет на 3 %, в течение 10 лет — на 10 %, в течение 15 лет — на 15 %. В заключении доклада прозвучало, что отказ от курения — первое условие успешной первичной и вторичной профилактики ССЗ, и в конечном итоге — снижения сердечно-сосудистой смертности.

Доклад, представленный проф. Марцевичем С.Ю., был посвящен фармакотерапии никотиновой зависимости. В докладе отмечено, что существуют доказательства развития никотиновой зависимости при курении. В связи с этим, при прекращении курения развивается типичный синдром отмены, который имеет конкретную клиническую картину. Поэтому одна из задач врача — это определение у больного статуса курения (курит, не курит) и оценка степени никотиновой зависимости. Проф. Марцевич С.Ю. подчеркнул, что все курящие пациенты должны получать профессиональную поддержку в виде совета, мотивации отказа от курения и лекарственной терапии вплоть до полного отказа от курения (“Клинические рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний”). Доказано, что любой успех такой профессиональной поддержки, даже краткосрочный, повышает шансы долгосрочного отказа от курения. Успешного результата легче достигнуть при сочетании беседы, мотивации с медикаментозной терапией. В настоящее время для лечения никотиновой зависимости используют 3 группы (гр.) препаратов. Первая гр. препаратов, исторически, представлена никотинзаместительными препаратами (НЗП) в виде различных лекарственных форм. Вторая гр. препаратов — антидепрессанты, из которых наибольшую доказательную базу эффективности имеет бупропион. Бупропион более эффективен, чем НЗП, однако препарат не зарегистрирован в РФ. Наконец, наиболее современным препаратом, появившимся относительно недавно, в 2006г, является варениклин (Чампикс®, Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшен, США) — частичный агонист/антагонист $\alpha 4\beta 2$ никотиновых рецепторов, которому уже в 2007г была присуждена премия Галена (высшая награда в области фармацевтики) за инновационность и вклад

в клиническую практику. Результатом применения варениклина является блокада связи никотина с рецепторами, что способствует уменьшению получаемого от курения удовольствия и снижению выраженности синдрома отмены. Варениклин доказал свою эффективность в нескольких контролируемых, рандомизированных исследованиях как в сравнении с плацебо, так и в сравнении с НЗП.

Доктор Смирнова Н.В. поделилась практическим опытом лечения и ведения курящих пациентов в Респираторном центре при Ярославской областной клинической больнице. Целью исследования было оценить эффективность, безопасность, переносимость нового препарата варениклина при отказе от курения, и проследить динамику симптомов отмены никотина. В исследовании участвовали 500 курящих пациентов, желающих отказаться от курения (средний возраст 45,4 года). В течение предыдущего года до начала исследования, пациенты выкуривали ≥ 10 сигарет в сутки. В среднем, стаж курения составил 23 пачек/лет (от 3 до 65) (иными словами, в среднем в течение 23 лет пациенты выкуривали по 1 пачке сигарет в сутки). Всем пациентам назначали варениклин по схеме в сочетании с бронхолитической и муколитической терапией. В течение полугода регулярно ежемесячно проводился мониторинг показателей компьютерной спирографии, уровня угарного газа (СО) в выдыхаемом воздухе и связанного с ним гемоглобина (%СОНb). Оценка эффективности, безопасности и переносимости предложенной терапии осуществлялась с помощью опросника. В результате исследования 375 (75 %) человек из 500 бросили курить. Полностью не отказались от курения, но снизили интенсивность потребления сигарет в среднем от 20 до 1-3 штук в сут., 125 (25 %) пациентов, имеющих очень слабую (2 балла) и слабую (3-4 балла) мотивацию к отказу от курения. При этом пациенты отмечали отсутствие удовольствия от курения и снижение тяги к курению. Из побочных эффектов (ПЭ) была отмечена слабая или умеренная тошнота, которая полностью прекратилась к концу 1-2 нед. Только у 2 пациентов тошнота была выражена в значительной степени, что явилось причиной отмены препарата. В результате были сделаны следующие выводы: варениклин является эффективным и безопасным средством, используемым для отказа от курения. Препарат в большинстве случаев хорошо переносится. Побочным симптомом при приеме препарата может быть тошнота. Чтобы ее избежать, принимать Чампикс® лучше сразу после еды, запивая большим количеством воды (1 стакан).

В докладе проф. Рудаковой А.В. была представлена выгода отказа от курения с точки зрения фармакоэкономики. Курение увеличивает вероятность развития и ухудшает течение большого количества заболеваний, среди которых наиболее значимыми являются ССЗ. В докладе были представлены данные, свиде-

тельствующие, что риск ИМ может снижаться через 1 год после отказа от курения на 34 %, а через 2 года — на 51 %, по сравнению с курящими. Вероятность МИ, также может снижаться на 25 % и 37 % через 1 и 2 года после отказа от курения, соответственно. В докладе был представлен анализ результатов исследований, посвященных оценке медицинских вмешательств, направленных на лечение никотиновой зависимости. Продемонстрировано, что наиболее эффективным вариантом медикаментозной помощи является терапия парциальным агонистом никотиновых рецепторов варениклином (его эффективность в ~ 2 раза выше по сравнению с НЗТ). Однако такой вариант лечения требует дополнительных затрат, и задача организаторов здравоохранения — понять, насколько дополнительные клинические преимущества, обеспечиваемые этим вмешательством, оправдывают затраты. Проф. Рудакова А.В. отметила, что в соответствии с рекомендациями ВОЗ, в качестве высокоэффективных с позиций фармакоэкономики могут рассматриваться медицинские вмешательства, для которых стоимость 1 дополнительного года жизни пациента не превышает величины валового внутреннего продукта (ВВП) на душу населения в той или иной стране. В Российской Федерации (РФ), по данным за 2010г, ВВП составляет ~ 314 тыс. руб. Представленный в докладе анализ эффективности затрат на варениклин с использованием марковского моделирования показал, что при учете только затрат системы здравоохранения (т.н. прямых медицинских затрат) на весь срок дожития, 1 дополнительный год жизни 55-летнего пациента потребует затраты 17-28 тыс. руб. при терапии препаратом в течение 12 нед. и 27-46 тыс. руб. — при терапии в течение 24 нед. Увеличение продолжительности терапии до 24 нед. оправдано при любом уровне сердечно-сосудистого риска (ССР), т. к. дополнительные затраты по сравнению с 12-недельным курсом также весьма эффективны с экономической точки зрения: стоимость 1 дополнительного года жизни не превышает 100 тыс. руб. В докладе был сделан акцент на то, что чем выше уровень ССР, тем быстрее, при его снижении, деньги могут вернуться в систему здравоохранения. Если предположить, что организаторы здравоохранения готовы ждать возвращения инвестированных

средств в течение только 10 лет, стоимость 1 дополнительного года жизни при терапии варениклином пациентов с низким ССР составит 202 тыс. руб., то при среднем уровне ССР она снизится до 152 тыс. руб., при высоком и очень высоком риске — до 113 и 88 тыс. руб., соответственно. Очевидно, что в любом случае терапия варениклином оправдана и клинически, и экономически; наиболее тяжелые пациенты получают от нее пользу максимально быстро. В докладе был представлен анализ результатов с учетом социальной перспективы, когда, помимо прямых медицинских затрат, учитываются и непрямые затраты (выплаты по листкам нетрудоспособности и инвалидности, а также недополучение из-за преждевременной смерти пациентов трудоспособного возраста определенной доли ВВП). Было показано, что для пациентов в трудоспособном возрасте терапия варениклином является оправданной и доминирующей, по сравнению с другими видами лечения, т. к. обеспечивает не только улучшение прогноза пациентов, но и экономию бюджетных средств. В заключении доклада, было отмечено, что в настоящее время затраты на препараты для лечения никотиновой зависимости, в т.ч., варениклин, возмещаются в США, Великобритании, Австралии и ряде провинций Канады. По мнению докладчика, возможное присоединение РФ к списку этих стран могло бы явиться реальным шагом по снижению ССЗ и смертности в стране. Сделан вывод, что в настоящее время существуют клинические и фармакоэкономические основания для включения варениклина в стандарты лечения пациентов с ССЗ.

Доклады вызвали большой интерес аудитории, что нашло свое отражение в большом количестве вопросов. Подводя итоги симпозиума, Академик РАМН Оганов Р.Г. призвал кардиологов более активно выявлять курящих пациентов и оказывать им помощь в отказе от курения, включая мотивирование и назначение фармакотерапии, т. к. отказ от курения — основное условие успешной первичной и вторичной профилактики ССЗ, приводящее к снижению сердечно-сосудистой смертности.

По окончании симпозиума прошел Совет Экспертов, в котором принял участие 21 ведущий кардиолог из разных регионов РФ. На Совете Экспертов принята резолюция.

Резолюция экспертов

“Роль отказа от курения в повышении качества жизни и выживаемости кардиологических больных”

Риск развития ССЗ у курящего человека, в среднем, в 2 раза выше, чем у некурящего. С курением связаны 30 % всех смертей от ССЗ у мужчин и 5 % — у женщин, в трудоспособном возрасте эти показатели достигают 60 % и 40 %, соответственно.

Отказ от курения — первое условие успешной первичной и вторичной профилактики ССЗ и их осложнений. Согласно международным исследованиям, отказ от курения для профилактики развития ССЗ и снижения смертности от этой патологии в большей степени целесообразен и оправдан, чем конт-

роль других факторов риска (ФР), т. к. позволяет сохранить большее число жизней.

Курение негативно влияет на исход сердечно-сосудистых операций. Курение повышает риск осложнений и смерти после сосудистых операций. Установлено, что риск развития повторного ИМ после реваскуляризации в 2 раза выше у курящих пациентов, чем у некурящих. Курящим пациентам требуется более тщательный подбор и контроль анестезии (например, следует избегать анестезии с повышенной вероятностью бронхоспазма). Раны курящих пациентов заживают медленнее, а количество осложнений после хирургических вмешательств выше.

У курящих пациентов по сравнению с некурящими:

- после кардиохирургических операций, общая смертность в 2,6 раз выше, главным образом, за счет увеличения сердечно-сосудистой смертности;
- необходимость выполнения повторных операций по реваскуляризации в 1,7 раз чаще;
- возникновение рецидивов стенокардии/одышки на 17 % больше;
- в среднем, на 59 % увеличивается частота легочных осложнений.

Для снижения риска развития осложнений и повышения качества жизни, отказ от курения должен быть рекомендован всем кардиологическим пациентам, прежде всего, нуждающимся в инвазивных методах лечения.

Отказ от курения необходимо включать в предоперационную подготовку, послеоперационное ведение и реабилитацию больных, т. к. это дает положительные результаты по их выживаемости, как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективах. Для этого необходимо создание рекомендаций по профилактике и лечению табачной зависимости у больных ССЗ, в т.ч. нуждающихся в высокотехнологичной помощи, и протоколов ведения таких больных.

В системе здравоохранения необходимо создать информационный поток о важности профилактики и лечения табакокурения. При инвазивных методах лечения, пациент должен получать такую информацию до назначения операции, а также в течение всей предоперационной

подготовки, послеоперационного ведения и реабилитации.

Подготовка и проведение специальной программы по отказу от курения, включая медикаментозное лечение табакокурения у больных ССЗ (перед/после плановой операции) экономически обоснованы с точки зрения их актуальности с учетом государственных приоритетов в области модернизации здравоохранения и эффективности расходов федерального и регионального бюджетов. Подобная антикурительная программа позволит более эффективно расходовать федеральный и региональный бюджеты, а также обеспечить плановыми операциями большее число нуждающихся в ней граждан, за счет сокращения повторных операций и улучшения других показателей после хирургических вмешательств среди кардиологических больных. Для этого необходимо создание отдельной услуги “лечения табачной зависимости” по тарифу ОМС, разработка и принятие на уровне субъектов РФ соответствующих стандартов медицинской помощи с обязательным включением лекарственных препаратов для лечения табачной зависимости у больных, страдающих ССЗ.

В результате обсуждения было принято решение:

- Создать рабочую группу по подготовке рекомендаций для руководителей практического здравоохранения и врачей по лечению табачной зависимости у больных ССЗ.
- В течение 2011 года под эгидой ВНОК начать подготовку и проведение на уровне субъектов РФ целевых программ, направленных на отказ от курения, включающих и медикаментозную терапию при предоперационной подготовке, послеоперационном ведении и реабилитации кардиологических больных.
- Обратиться в соответствующие структуры Минздравсоцразвития России и территориальные ФОМС субъектов РФ с просьбой включения услуги по лечению табачной зависимости и соответствующего тарифа ОМС в разрабатываемые стандарты медицинской помощи больным ССЗ, прежде всего нуждающимся в высокотехнологической помощи.
- Использовать комплексный подход лечения табачной зависимости, сочетающий врачебное консультирование, немедикаментозное и медикаментозное лечение, мониторинг, при профилактических вмешательствах, лечении и реабилитации больных ССЗ.

Члены экспертной группы:

Абдулаев А. А. (Махачкала), Ахмеджанов Н.М. (Москва), Барбараш О.Л. (Кемерово), Галявич А.С. (Казань), Ерегин С.Я. (Ярославль), Карамова И.М. (Уфа), Кижватова Н.В. (Краснодар), Козилова Н.А. (Пермь), Константинов С.Л. (Белгород), Марцевич С.Ю. (Москва), Масленникова Г.Я. (Москва), Менделевич В.Д. (Казань), Оганов Р.Г. (Москва), Рудакова А.В. (Санкт-Петербург), Симаков А.А. (Самара), Смирнова Н.В. (Ярославль), Соколовская Г.И. (Екатеринбург), Терентьев В.П. (Ростов-на-Дону), Тюрина Т.В. (Санкт-Петербург), Шварц Ю.Г. (Саратов), Шугушев Х.Х. (Нальчик)

Поступила 17/07-2011

Изучение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в коллективе педагогов общеобразовательных школ

Н.С. Карамнова*, А.М. Калинина, Н.В. Олейникова, Р.А. Еганян, В.А. Выгодин, Н.В. Киселева

ФГУ «Государственный научный исследовательский центр профилактической медицины» Москва, Россия

Cardiovascular risk factors in school teachers

N.S. Karamnova*, A.M. Kalinina, N.V. Oleynikova, R.A. Eganyan, V.A. Vygodin, N.V. Kisseleva

State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Цель. Изучить частоту факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в коллективе педагогов средних общеобразовательных школ г. Москвы.

Материал и методы. Проведено клинико-профилактическое обследование 190 педагогов 4 средних общеобразовательных школ СЗАО г. Москвы. Отклик составил 94 %; женщины — 95,8 %, средний возраст — $47,2 \pm 0,9$ года. Обследование включало антропометрию, измерение артериального давления (АД), определение общего холестерина (ОХС) и глюкозы крови.

Результаты. У 17,6 % педагогов отсутствовали анализируемые ФР ССЗ, 46,2 % имела ФР ССЗ в различных сочетаниях и у 36,2 % отмечено сочетание артериальной гипертензии (АГ) с другими ФР ССЗ. Частота АГ составила 36,7 %, а впервые выявленная АГ — 6,1 %. Принимали антигипертензивную терапию (АГТ) 87,9 % педагогов с АГ, однако ни в одном случае не было отмечено целевого уровня АД. Частота курения составила 28,0 %. Нормальную массу тела (МТ) имели 39,3 % педагогов, избыточную МТ (ИМТ) — 32,9 %, ожирение — 24,7 % и 3,1 % имели выраженное ожирение. Частота абдоминального ожирения (АО) составила 45,3 %. Частота гиперхолестеринемии (ГХС) — 48,9 %, из них 53,9 % имели умеренно повышенный уровень ОХС и 46,1 % — высокий. Учителя с АГ имели более высокую частоту ИМТ, АО и ГХС — 86,4 %, 67,6 % и 62,1 % соответственно ($p < 0,05$). Имели только один ФР ССЗ 36,1 % учителей, сочетание из 2 ФР — 25,4 % и 20,9 % — сочетание из ≥ 3 ФР. Стратифицировать суммарный сердечно-сосудистый риск (ССР) удалось у 97,1 % педагогов. Высокий дополнительный и очень высокий дополнительный ССР имели 11,1 % и 9,9 % соответственно, а средний дополнительный риск — 39,8 %. Группу учителей с низким дополнительным риском и средним популяционным составили 22,2 % и 14,1 % обследованных, соответственно.

Заключение. Высокая частота ФР ССЗ среди обследованных педагогов требует их активного выявления и контроля в дальнейшем, а установленные особенности обосновывают для данного коллектива адресную разработку профилактических вмешательств.

Ключевые слова: здоровье учителя, факторы риска, суммарный сердечно-сосудистый риск, здоровье педагога.

Aim. To study the prevalence of cardiovascular risk factors (RFs) in Moscow secondary school teachers.

Material and methods. This clinico-preventive examination included 190 teachers from 4 secondary schools in North-Western Moscow Region. The response rate was 94%, the percentage of women was 95,8%, and the mean age of participants was $47,2 \pm 0,9$ years. All participants underwent anthropometry and the measurement of blood pressure (BP), total cholesterol (TCH), and blood glucose levels.

Results. The assessed cardiovascular RFs were absent in 17,6% of the school teachers. The majority of the participants had a combination of various cardiovascular RFs. The prevalence of AH combination with other RFs was 36,2%. The prevalence of AH and newly diagnosed AH was 36,7% and 6,1%, respectively. Antihypertensive therapy (АГТ) prevalence was 87,9% in teachers with AH; however, target BP levels were not achieved. The prevalence of smoking and overweight was 28,0%. Normal body weight was registered in 39,3% of teachers, while

©Коллектив авторов, 2011-01-27

e-mail: nkaramnova@gnicpm.ru

[Карамнова Н.С. (*контактное лицо) — вед.н.с. отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, Калинина А.М. — руководитель отдела, Олейникова Н.В. — н.с. отдела, Еганян Р.А. — вед.н.с. отдела, Выгодин В.А. — с.н.с. лаборатории биостатистики].

32,9%, 24,7% and 3,1% had overweight, obesity and severe obesity, respectively. Abdominal obesity (AO) was observed in 45,3%. Hypercholesterolemia (HCH) prevalence was 48,9%; 53,9% of HCH patients had moderately elevated TCH levels, and 46,1% had substantially elevated TCH concentrations. Overweight, AO, and HCH were more prevalent in teachers with AH: the respective percentages were 86,4%, 67,6%, and 62,1% ($p < 0,05$). Only 36,1% of the teachers had a single RF, while 25,4% and 20,9% had 2 or ≥ 3 RFs, respectively. Total cardiovascular risk could be categorized in 97,1% of the teachers. High, very high, and intermediate absolute levels of risk were observed in 11,1%, 9,9%, and 39,8%, respectively. The prevalence of low absolute risk and intermediate population risk was 22,2% and 14,1%, respectively.

Conclusion. High prevalence of cardiovascular RFs in school teachers justifies active diagnostics and control of these factors. Specific features of RF distribution in this population should be considered while designing and implementing targeted preventive programs.

Key words: Teachers' health, risk factors, total cardiovascular risk.

Хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) наносят значительный ущерб здоровью населения России, из структуры которых ведущая роль отводится сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ). Профилактика и контроль ХНИЗ и факторов риска (ФР) их развития являются приоритетными в обеспечении охраны и сохранения здоровья населения. Поскольку эффективность первичной профилактики ССЗ полностью зависит от более раннего выявления и своевременного контроля ФР ССЗ, то целесообразно использовать превентивный подход для лиц трудоспособного возраста.

Вместе с тем, среди лиц трудоспособного возраста отмечается низкая медицинская активность по контролю за ФР, выражающаяся в недооценке прогноза ФР в развитии ССЗ и, соответственно, отсутствие эффективной их коррекции [1-3]. Важность совершенствования профилактической помощи для лиц трудоспособного возраста очевидна и отражена в приоритетном национальном проекте Правительства Российской Федерации "Здоровье". Неслучайно, педагоги как работники учреждений сферы образования выделены в целевую группу для проведения дополнительной диспансеризации [4], направленной на раннее выявление и профилактику социально-значимых заболеваний, а 2010г в России проходил под эгидой "2010 — год Учителя".

Учитель общеобразовательной школы — ключевая фигура учебно-воспитательного процесса, эффективность которого определяется не только профессиональной компетентностью педагога, но во многом зависит от его психического и физического благополучия, отношения к своему здоровью и здоровью учащихся [5-9].

Роль школы и учителя в этом процессе многопланова и значима. Учитель по своему положению, по своей профессиональной и социальной роли является не только носителем специальных знаний, но и воплощением нравственных норм, образом поведения, здорового стиля жизни и адекватного отношения к здоровью [6,7,10].

К числу факторов, непосредственно влияющих на состояние здоровья учителей, относятся специфические особенности деятельности педаго-

гов, отличающейся повышенной продолжительностью рабочего дня, высокой нервно-психической напряженностью и значительной социальной ответственностью [6,7,11,12]. Именно поэтому профессия учителя может быть отнесена к группе риска по развитию болезней, связанных с психоэмоциональным напряжением [10-14]. Большинство отечественных научных исследований было посвящено "профессиональным" причинам неблагополучия физического и психического здоровья учителя. Однако в тех же исследованиях было отмечено, что частота хронических заболеваний среди педагогов общеобразовательных школ составляет 42-64 % [5, 7, 8, 13, 15, 16], а результаты исследований, проведенных в российских городах (г. Аткарск, г. Уфа и др.) показали, что среди учителей со стажем работы > 10 лет нет ни одного практически здорового [7,13,14]. Результаты других исследований по ряду позиций: своевременное обращение к врачу в случае болезни, регулярный прием антигипертензивных препаратов (АГП) по назначению врача, результаты профилактических обследований, измерение артериального давления (АД), выполнение рекомендаций и предписаний врача, соблюдение принципов здорового образа жизни (ЗОЖ) демонстрируют высокую частоту ФР ССЗ у этого контингента и крайне низкую медицинскую активность среди педагогов средних общеобразовательных школ [9,13-14]. Недостаточное внимание к медицинским аспектам здоровья данного контингента и неполная оценка с последующим контролем поведенческих ФР ССЗ, явились обоснованием дополнительного изучения этого вопроса.

Целью настоящего исследования является оценка эпидемиологической ситуации в отношении поведенческих ФР ССЗ в коллективе педагогов средних общеобразовательных школ.

Материал и методы

Настоящее исследование выполнено в рамках реализации Федеральной целевой программы "Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации" (постановление Правительства Российской Федерации от 17 июля 2001г.) и комплексной программы Департамента здравоохранения г. Москвы "Целевая дис-

пансеризация населения г. Москвы на 2002-2004 гг.” (Приказ Правительства г. Москвы № 163 от 01.04.2002 г).

Проведено сплошное клинико-профилактическое обследование педагогов 4 средних общеобразовательных школ СЗАО г. Москвы с целью активного выявления лиц с ФР ССЗ. Клиническое обследование включало опрос по стандартной анкете, измерение АД по стандартной методике, регистрацию антропометрических показателей — измерение роста в см с точностью до 0,5 см и массы тела (МТ) в кг с точностью до 0,2 кг, измерение окружности талии (ОТ) в см [17]. Классификация МТ проводилась по величине индекса МТ (ИМТ) представляющей собой отношение массы (кг) к квадрату роста (m^2) [18,19]. За абдоминальное ожирение (АО) принимались показатели ОТ у мужчин > 102 см, у женщин > 88 см [17]. Лабораторное обследование включало определение уровня общего холестерина (ОХС) крови и глюкозы в капиллярной крови при помощи экспресс-методики применения тест-полосок (фирмы “Roche”) на аппарате ACCUTREND GC (фирмы “Roche”). Уровни ОХС крови $\geq 5,0$ ммоль/л и глюкозы $\geq 6,1$ ммоль/л, расценивались как повышенные [17,20,21]. Артериальную гипертензию (АГ) диагностировали при уровне АД 140/90 мм рт.ст. при двукратном измерении или при АД $< 140/90$ мм рт.ст. на фоне приема АГП в течение не менее 2 последних нед. перед обследованием [17]. В случае определения повышенных уровней АД проводилось дополнительное обследование, согласно рекомендациям ВНОК (2004), на базе окружного консультативно-диагностического центра при городской поликлинике № 180 СЗАО г. Москвы. Статус “курения” устанавливали при выкуривании > 1 сигареты в день и/или отказа от курения < 6 мес. до момента проведения исследования. Для расчета степени суммарного сердечно-сосудистого риска (ССР) использовалась шкала стратификации риска, согласно рекомендациям ВНОК, 2009 [17].

Результаты анализировали с помощью пакета прикладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., USA) с применением стандартных показателей вариационной статистики [22]. Для “количественных” показателей были рассчитаны средние значения, среднеквадратические отклонения и стандартные ошибки среднего значения. Для показателей, измеряемых по ранговой шкале, определяли частоту выявления показателя в (%). Достоверность показателей оценивали по критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В исследование были включены 202 педагога, обследованы — 190, отклик составил 94 %. Средний возраст обследованных $47,1 \pm 0,9$ лет; среди мужчин $45,4 \pm 3,4$ года и $47,2 \pm 0,9$ года — среди женщин. Треть обследованных (33,1 %) находились в возрастной группе 40–49 лет, а лица > 50 лет составили 40,6 % обследованных. Основную долю педагогов составили женщины — 95,8 %, и данные особенности гендерной структуры обследованных были учтены при выполнении статистического анализа, представленного в статье. В анализ включены 182 женщины-педагоги.

Высшее образование имели 83,5 % ($n=152$) педагогов. Средняя величина рабочей (учебной)

нагрузки среди педагогов составила $6,8 \pm 1,2$ ч в день или $34,3 \pm 4,3$ ч в нед.

Среди обследованных педагогов, только у 17,6 % отсутствовали анализируемые ФР ССЗ, большая часть педагогов (46,2 %) имела ФР ССЗ в различных сочетаниях и у трети контингента (36,2 %) отмечено сочетание АГ с другими ФР ССЗ. Частота анализируемых ФР ССЗ среди педагогов представлена на рисунке 1.

Артериальная гипертензия. АГ была зарегистрирована у 36,7 % обследованных, что согласуется с результатами других аналогичных обследований. В ряде отечественных исследований у 40 % педагогов встречается стойкое или периодическое повышение АД [7,8,13,14]. Полученный результат сходен с показателем распространенности АГ среди женщин с высшим образованием других профессий по результатам национальной представительной выборки (38,0 %) [23]. Анализ полученных результатов позволил отметить и другие закономерности, уже продемонстрированные в крупных популяционных исследованиях [23]. Отмечены ассоциации прямо возрастающего характера уровней АД с возрастом обследованных ($p < 0,05$), привычкой курения ($p < 0,05$) и снижением уровня физической активности (ФА) ($p < 0,05$). Впервые выявленная АГ составила 6,1 %.

В момент проведения исследования 87,9 % педагогов с АГ принимали антигипертензивную терапию (АГТ), однако ни в одном случае не было отмечено целевого уровня АД, что позволяет заключить о полном отсутствии контроля АД у педагогов с АГ, продолжавших свою трудовую деятельность и находящихся на рабочем месте.

Курение. По результатам исследования, обнаружена высокая частота курения среди педагогов — 28,0 %, что в 3 раза превышает аналогичный показатель для женщин с высшим образованием по данным национальной [23] и в 2,5 раза — московской [24] выборок. Результаты исследования, проведенного несколько ранее в 2001 г среди 2445 педагогов из 58 школ г. Москвы [25], также отметили более низкую частоту курения (9,9 %). Курили “в прошлом” 10,5 % респондентов, среди причин отказа от курения была отмечена только одна — возникновение проблем, связанных с ухудшением здоровья. Гр. “бывших курильщиков” составили педагоги с ишемической болезнью сердца (ИБС), и именно диагностика ИБС послужила мотивацией отказа от данной привычки. При этом наличие АГ воспринималось педагогами недостаточно веской причиной отказа от курения, и каждый пятый учитель с АГ имел привычку регулярного табакокурения. Частота курения среди педагогов с АГ составила 21,2 %.

Результаты эпидемиологических исследований неоднократно подчеркивали ассоциирован-

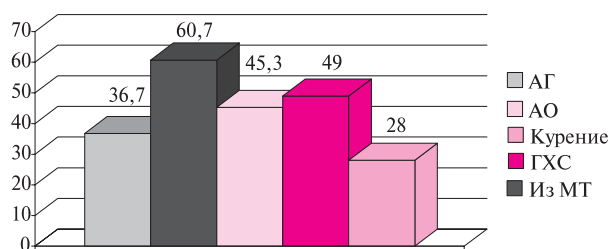


Рис. 1 Частота ФР ССЗ среди обследованных педагогов, в %.

ность курения и статуса образования [26,27]. Однако в настоящем исследовании не выявлено такой особенности, т. к. большинство обследованных педагогов имели высшее образование. Следует отметить, что именно поэтому было правомерно ожидать, что частота курения среди них будет ниже, чем в популяции. Однако были отмечены совершенно иные закономерности — педагоги-женщины курят чаще, чем женщины того же возраста в популяции. Целесообразно предположить, что необходима разработка специальных мер по снижению курения среди педагогов школ, как с медицинской точки зрения их собственного здоровья, так и с воспитательной точки зрения их непосредственных педагогических функций.

Избыточная МТ. Педагоги с нормальной МТ — ИМТ=19-24,9 кг/м² составили 39,3 %, избыточную МТ (ИзМТ) — ИМТ=25-29,9 кг/м² имели 32,9 % учителей, на лиц с ожирением 1 степени (ст.) — (ИМТ=30-39,9 кг/м² приходилось 24,7 % обследованных и 3,1 % имели выраженное ожирение — ИМТ > 40 кг/м². Таким образом, 60,7 % обследованных учителей имели МТ, превышающую рекомендуемые значения. Среди педагогов с АГ частота ИзМТ, включая ожирение, составила 86,4 % и была достоверно выше ($p<0,001$) по сравнению с лицами без АГ. Максимальные значения ИМТ имели педагоги > 55 лет.

Необходимо отметить, что число учителей с ИМТ в пределах 25-29,9 кг/м², полностью соответствовало популяционному показателю для женщин с высшим образованием — 32,9 % vs 32,0 %, однако гр. педагогов с рекомендуемыми величинами ИМТ = 19-24,9 кг/м² была уже зна-

чительно меньше — 39,3 % vs 51,0 % [28]. Также обращает внимание, что установленная в настоящем исследовании частота ожирения многократно превышала аналогичный показатель Российской национальной выборки для женщин с высшим образованием — 27,8 % vs 7,4 % [28], также как и средний показатель ИМТ среди педагогов тоже был выше аналогичного популяционного — $27,2\pm0,2$ кг/м² vs $25,3\pm0,1$ кг/м² [28].

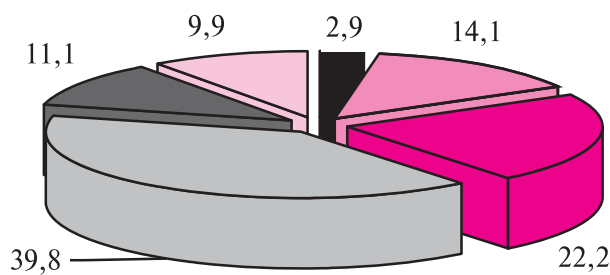
Анализ результатов позволял заключить, что больше половины обследованных педагогов имеют ИзМТ и соответственно медицинские показания к уменьшению МТ. Детальная оценка характера распределения жировой массы тела, по частоте АО в данном контингенте позволила сформировать более широкую гр. педагогов для коррекции этого ФР [20].

Частота АО среди обследованных составила 45,3 %. Отмечена положительная прямая связь ИМТ с АО ($p<0,05$): АО имело место у 1,4 % педагогов с нормальной МТ, у 38,4 % лиц с ИзМТ, у 97,8 % лиц с ожирением. Отмечена прямая ассоциация величины ИМТ с возрастом ($p<0,05$), АД ($p<0,05$), уровнем ОХС крови ($p<0,05$) и обратная с ФА ($p<0,05$).

Частота АО среди АГ была более высокой — 67,6 % ($p<0,05$), по сравнению с лицами без АГ. Отмечена ассоциация наличия АГ и ИзМТ; АГ имеют 64,5 % педагогов с ожирением (ИМТ > 29 кг/м²), тогда как среди лиц с нормальной МТ (ИМТ = 19-24,9 кг/м²) только у 12,7 % учителей зафиксирована АГ ($p<0,05$).

Следует отметить, что частота ИзМТ и АО значительно превышала аналогичные показатели для женщин с высшим образованием по данным национальной представительской выборки. Показатель АО в настоящем исследовании превышал аналогичный — 45,3 % vs 36,1 %, соответственно, а для лиц с АГ частота АО превосходила аналогичную национальную почти в 2,5 раза — 67,6 % vs 25,9 % [28].

Гиперхолестеринемия (ГХС). Частота ГХС в обследуемом контингенте составила 48,9 %, из них 53,9 % имели умеренно повышенный уровень ОХС и 46,1 % — высокий. Среди учителей с АГ была



- Не определен (АД > 120/80 мм рт. ст.)
- Средний популяционный
- Низкий дополнительный
- Средний дополнительный
- Высокий дополнительный
- Очень высокий дополнительный

установлена более высокая частота ГХС — 61,2 % ($p < 0,05$). В ходе обследования выявлены ассоциации, которые прослеживаются во многих популяционных и когортных исследованиях, и не являются особенностью только данного контингента. Отмечена положительная связь уровня ОХС с АГ, возрастом, величиной ИМТ и наличием АО ($p < 0,05$). Нормальную МТ имели 12,4 % лиц с ГХС, 25,8 % — ИзМТ и 61,8 % — ожирение, а у 52,8 % лиц с ГХС диагностировано АО ($p < 0,05$).

Сочетание ФР. Среди обследованных педагогов, только у 17,6 % отсутствовали анализируемые ФР ССЗ. Только один ФР ССЗ имели 36,1 % обследованных учителей, сочетание из 2 ФР — у 25,4 % педагогов и 20,9 % имели сочетание 3 ФР. У 36,2 % обследованных отмечено сочетание АГ с другими ФР ССЗ. Учителя с АГ, по сравнению с лицами без АГ, имели более высокую частоту ИзМТ и АО — 86,4 % и 67,6 %, соответственно ($p < 0,05$), а также и ГХС — 62,1 % ($p < 0,05$).

Стратификация суммарного ССР. Высокая частота отдельных ФР и их сочетаний у педагогов при последующем расчете определила более высокие значения суммарного ССР. В настоящем исследовании, учитывая полноту исследования, в стратификацию риска были включены не только лица с АГ, но и лица без АГ, имеющие ФР, и, соответственно, влияющие на прогноз. Такой подход позволяет определить объем для первичной и вторичной медицинской профилактики ФР ССЗ в коллективе. Опыт показал, что в условиях проведения исследования в целевой гр., непосредственно на рабочем месте удастся стратифицировать ССР почти у всех участников (97,1 %).

Среди всех обследованных педагогов, высокий дополнительный и очень высокий дополнительный ССР имели 11,1 % и 9,9 %, соответственно, а самую многочисленную гр. (39,8 %) составили педагоги со средним дополнительным риском. Доли учителей с низким дополнительным риском и средним популяционным составили 22,2 % и 14,1 %, соответственно. Лицам с АД $< 120/80$ мм рт. ст. и не входящим в расчетную таблицу, ССР определен не был. Распределение обследованных педагогов с учетом ст. ССР представлена на рисунке 2. Следует отметить, что 97,1 % педагогов, которым удалось стратифицировать ССР свидетельствует о высокой эффективности профилактических обследований в условиях работающего коллектива, когда услуги профилактического обследования приближены непосредственно к рабочему месту и не требуют отрыва от работы и дополнительных затрат времени у обследуемых.

Заключение

Исследования среди педагогов общеобразовательных школ позволяют сделать акцент на актуальности активного выявления и контроля ФР ССЗ у данного контингента. Анализ полученных результатов позволяет выделить особенности и сформировать приоритетные направления для профилактики ФР ХНИЗ в этом коллективе.

Каждый пятый (21,0 %) обследованный педагог общеобразовательной школы был отнесен в гр. высокого и очень высокого суммарного ССР, что связано с неэффективно контролируемой АГ и высокой частотой поведенческих ФР ССЗ среди обследованных.

Частота АГ в коллективе педагогов составила 36,7 %. Принимали АГП 87,9 % учителей с АГ, однако, во время трудового рабочего дня ни у одного педагога целевые уровни АД не отмечены. Все это позволяет предполагать неэффективность используемой учителями АГТ и обосновывает актуальность более активной диспансеризации и медицинского профилактического вмешательства во время проведения ежегодных медицинских обследований, которые учителя проходят как декретированный контингент.

Отмечена высокая частота алиментарно-зависимых ФР ССЗ. ИзМТ, включая ожирение, отмечена у 60,7 % педагогов, ГХС — у 48,9 %, АО — у 45,3 % лиц с ожирением и у 38,4 % лиц с ИзМТ. Поэтому приоритетным направлением профилактической помощи для данного коллектива должна стать программа по контролю за алиментарно-зависимыми ФР ССЗ.

Высокая частота курения (28,0 %) среди учителей требует дополнительного внимания к этому факту, как с этиологических позиций, так с целью контроля и разработки более адресной профилактической помощи по отказу от табакокурения для членов данного коллектива.

Таким образом, результаты настоящего исследования подтвердили необходимость расширения медицинской профилактической помощи для учителей, более активного выявления поведенческих ФР ССЗ в рамках ежегодной диспансеризации, а также разработки программ профилактики для контроля за ФР и снижения суммарного ССР. Показана целесообразность проведения профилактических осмотров работающего населения в условиях трудового коллектива, на рабочем месте, что требует модернизации организационных подходов к профилактике, прежде всего в учреждениях первичного звена здравоохранения.

Литература

1. Калинина А.М., Лахман Е.Ю., Еганян Р.А., Карамнова Н.С. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в первичном звене здравоохранения. Кардиоваск тер и профилактика 2005; 4: 142-4.
2. Оганов Р.Г., Комаров Ю.М., Масленникова Г.Я. Демографические проблемы как зеркало здоровья нации. Профил забол укреп здор 2009; 2: 3-8.
3. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность АГ в России. Информированность, контроль, лечение. Профил забол укреп здор 2001; 2: 3-7.
4. Программа "Здоровье работающего населения России на 2004-2015 гг.". Москва 2004; 80 с.
5. Бикмухаметов Р.К. Здоровье педагога как образовательная ценность. Теор практ физ культ 1999; 8: 12-6.
6. Лопуга В.Ф. Комплексный подход к формированию здоровьесберегающей образовательной среды. Методические рекомендации. Барнаул: АКИПКРО 2002; 139 с.
7. Митина Л.М., Митин Г.В., Анисимова О.А. Профессиональная деятельность и здоровье педагога. Академия 2005; 363 с.
8. Лопуга В.Ф. Формирование направленности учителя на обеспечение здоровья учащихся в системе повышения квалификации. Автореф дисс канд пед наук. Барнаул 2005.
9. Короткова М.О., Павлова Е.Ю., Насыбуллина Г.М. Образ жизни учителей и их роль в гигиеническом воспитании учащихся. Профил забол укреп здор 2007; 4: 27-30.
10. Куценко Г.И., Харисова И.М., Ахмерова С.Г. Стратегия и технология сохранения здоровья школьников, студентов, педагогов. М-Воронеж 2000; 218 с.
11. Коган В.З., Барсукова Н.К., Исламова С.Н., Полесский В.А. Проблемы школьного здравоохранения: формирование здоровья учителя. Профил забол укреп здор 1998; 4: 12-6.
12. Кручинина С.С. Комплексное социально-гигиеническое исследование заболеваемости педагогов школ Москвы: Автореф дисс канд мед наук. Москва 1977; 24 с.
13. Ахмерова С.Г. Здоровье педагогов: профессиональные факторы риска. Профил забол укреп здор 2001; 4: 28-30.
14. Палеев Г.И. О возрастной динамике состояния здоровья педагогов Ростовской области. Валеология 2002; 1: 42-6.
15. Проблемы адаптации молодых педагогов: Отчет по результатам социологического исследования. Тольятти: Изд-во Фонда "Развитие через образование", 1999; 25 с.
16. Учитель крупным планом: Социально-педагогические проблемы учительской деятельности. Под ред. В.Г. Вершловского. СПб. ГУПМ 1994; 109 с.
17. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Национальные рекомендации ВНОК 2009.
18. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report on a WHO Consultation on Obesity, Geneva, 1998.
19. National Heart, Lung, and Blood Institute/National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. 8The evidence report. Bethesda: National Institutes of Health, 1998: 1-228.
20. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Национальные рекомендации ВНОК 2009.
21. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Национальные рекомендации ВНОК 2009.
22. SAS/STAT User's Guide, Version 6, Fourth Edition, Vol.1 & 2, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA, 1990.
23. Шальнова С.А. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и показатели ожидаемой продолжительности жизни населения России. Автореф докт мед наук. Москва 1999.
24. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Распространенность курения в России. Результаты обследования национальной представительной выборки населения. Профил забол укреп здор 1998; 3: 9-12.
25. Александров А.А., Шальнова С.А., Деев Д.А. и соавт. Распространенность курения среди учителей г.Москвы. Вопр наркол 2002; 4: 61-5.
26. De Gaudemaris R, Lang T, Hamaci L, et al. Social and professional factors occupational environmental strain and cardiovascular diseases. Ann Cardiol Angiol (Paris) 2002; 51 (6): 367-72.
27. Корнильева И.В., Шальнова С.А., Иванов В.И. Медико-социальные факторы формирования "сердечно-сосудистого" здоровья населения. Профил забол укреп здор 2004; 4: 9-12.
28. Шальнова С.А., Деев А.Д., Карамнова Н.С. Гендерные особенности связи образовательного статуса и характеристик массы тела по данным обследования российской национальной представительной выборки. Кардиоваск тер профил 2009; 8: 17-24.

Поступила 02/11-2010

Функциональные особенности микроциркуляции у больных артериальной гипертензией и их прогностическое значение

А.П. Васильев^{1*}, Н.Н. Стрельцова¹, М.А. Секисова¹, М.В. Малишевский²,
И.В. Самойлова³

¹Тюменский кардиологический центр — филиал ГУ НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН; ²Тюменская государственная медицинская академия Росздрава; ³Западносибирский медицинский центр ФМБА. Тюмень, Россия

Functional characteristics of microcirculation and their prognostic value in patients with arterial hypertension

A.P. Vasilyev^{1*}, N.N. Streltsova¹, M.A. Sekisova¹, M.V. Malishevskiy², I.V. Samoylova³

¹Tumen Cardiology Centre, Tomsk Research Institute of Cardiology Branch, Siberian Division of the Russian Academy of Medical Sciences; ²Tumen State Medical Academy; ³West Siberian Medical Centre. Tumen, Russia

Цель. Изучить функциональное состояние микроциркуляции (МЦ) у больных артериальной гипертензией (АГ), а также различные гемодинамические варианты периферической гемокциркуляции и оценить их клинко-прогностического значения.

Материал и методы. Обследованы 78 больных АГ преимущественно 2-3 степени и 29 практически здоровых лиц. МЦ кожи предплечья исследовали методом лазерной доплеровской флоуметрии.

Результаты. У больных АГ было выявлено существенное повышение тонуса прекапилляров, ограничивающее нутритивный кровоток, приводящее к росту общего сосудистого сопротивления и активизации артериоло-венулярного шунтирования с формированием венозного полнокровия. Депрессия активных механизмов регуляции МЦ отчасти компенсировалась увеличением роли пассивных факторов — дыхательного и пульсового.

Заключение. Среди выделенных гемодинамических типов МЦ (ГТМ) наиболее выраженное негативное влияние на состояние органов-мишеней и прогноз оказывают спастический и застойно-статический ГТМ. Состояние МЦ необходимо учитывать при подборе медикаментозной терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, микроциркуляция.

Aim. To study functional characteristics of microcirculation (MC), various hemodynamic variants of peripheral hemocirculation, and their clinical and prognostic value in patients with arterial hypertension (AH).

Material and methods. The study included 78 AH patients (mostly with Stage II-III AH) and 29 healthy individuals. Forearm skin MC was assessed by laser Doppler flowmetry.

Results. In AH patients, substantially elevated pre-capillary tone resulted in reduced nutritive blood flow, increased total peripheral vascular resistance, arteriovenular shunting, and venous hyperemia. The depression of the main MC regulatory mechanisms was partly compensated by passive, breath and pulse-related factors.

Conclusion. Among all hemodynamic MC types, the negative effects on target organs and prognosis were maximal for spastic and congestive-static MC variants. MC types should be taken into account when choosing optimal strategy of pharmaceutical treatment.

Key words: Arterial hypertension, microcirculation.

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: vasiljev@cardio.tmn.ru,
sss@cardio.tmn.ru.

[¹Васильев А.П. (*контактное лицо) — главный научный сотрудник, ¹Стрельцова Н.Н. — научный сотрудник отделения коронарной недостаточности, ¹Секисова М.А. — лаборант-исследователь отделения, ²Малишевский М.В. — заведующий кафедрой факультативной терапии, ³Самойлова И.В. — заведующая 1 терапевтическим отделением].

Структурно-функциональное состояние микроциркуляции (МЦ) у больных артериальной гипертензией (АГ) постоянно привлекает внимание исследователей. Благодаря внедрению новых информативных методов исследования, в частности лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), значительно расширились представления о периферическом сосудистом русле. Было показано, что в процессе эволюции АГ МЦ претерпевает закономерные изменения от преимущественно функциональных (I стадия (стд.)) до выраженных структурных (III стд) сдвигов [1,2]. Выделены различные гемодинамические варианты периферического кровотока [3]. Однако, несмотря на большое количество работ, посвященных этой проблеме, интерес к изучению периферической гемодинамики не ослабевает. Это обусловлено рядом факторов. Прежде всего, следует напомнить, что периферическое сосудистое сопротивление (ПСС) на 70 % формируется на уровне микрососудов [4], что в значительной мере определяет особенности течения АГ в зависимости от структурно-функционального своеобразия периферического сосудистого русла. Имеются все основания полагать, что характер и выраженность нарушений МЦ служат ключевым патогенетическим звеном вовлечения в патологический процесс органов-мишеней [3,5]. Поскольку современные подходы к терапии АГ предполагают не только эффективное и стабильное антигипертензивное действие антигипертензивных препаратов (АГП), но и наличие у них органопротективных свойств, становится очевидным важность получения информации о состоянии МЦ в процессе наблюдения за больным.

Целью настоящей работы явилось изучение функционального состояния МЦ, а также различных гемодинамических вариантов периферической гемокциркуляции у больных АГ и оценка их клинико-прогностического значения.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 78 больных — основная группа (ОГ), АГ I (6,6 %), 2 (25 %) и 3 (68,4 %) степени (ст.), мужского и женского пола (средний возраст $52,5 \pm 3,0$ года). Контрольную группу (ГК) составили 29 практически здоровых человек обоего пола (средний возраст $44,1 \pm 2,9$ года).

МЦ исследовали методом ЛДФ на отечественном аппарате “ЛАКК-02” (НПП “ЛАЗМА”). Исследование проводили в положении лежа на спине. Датчик прибора устанавливали на поверхности кожи дистальной трети левого предплечья. Исследование продолжалось не менее 30 мин, что позволяло зарегистрировать низкочастотные осцилляции, отражающие эндотелиальную функцию микрососудов. При исследовании оценивали следующие показатели: показатель микроциркуляции (ПМ; перф.ед), отражающий средний уровень гемоперфузии в единице объема ткани за единицу времени; коэффициент вариации (K_v), соответствующий отношению между изменчивостью перфузии (флаксом, σ) и средним уровнем перфузии ($K_v = \sigma / \text{ПМ} \cdot 100$ %; ед), свидетельствующий

о вазомоторной активности сосудов. Вычисление амплитудно-частотного спектра колебаний перфузии осуществлялось с помощью прилагаемого к анализатору программного обеспечения. Частотные составляющие ЛДФ-граммы анализировали методом вейвлет-преобразования. В различных частотных диапазонах оценивали амплитудные показатели, отражающие активные механизмы МЦ — выраженность эндотелиальной (Аэ), нейрогенной (Ан) и миогенной (Ам) функции микрососудов. Пассивные факторы регуляции представлены показателями венозного оттока, вызываемого дыхательными экскурсиями (Ад) и пульсовым кровотоком (Ас). Вследствие разброса колебаний амплитуд ритмов, анализировались их нормированные характеристики: $A_{\max} \cdot 100$ %/3 δ (перф.ед). Такое нормирование позволяет перейти к безразмерным величинам и исключить влияние нестандартных условий проведения исследований. Расчетным методом определяли миогенный (МТ; ед), нейрогенный (НТ; ед) тонус и показатель артериоло-веноулярного шунтирования крови (ПШ; ед). Индекс эффективности МЦ рассчитывали как отношение значений амплитуд активных и пассивных модуляций кровотока: $\text{ИЭМ} = \text{Аэ} + \text{Ан} + \text{Ам} / \text{Ад} + \text{Ас}$ (ед). В ходе окклюзионной пробы оценивали резерв капиллярного кровотока (РКК; %) и максимальную гемоперфузию ткани (ПМ_{max}; перф.ед) [6,7].

У всех больных изучали липидный спектр крови с определением общего холестерина (ОХС, ммоль/л), ХС липопротеидов высокой (ЛВП, ммоль/л), низкой (ЛНП, ммоль/л) плотности, триглицеридов (ТГ, ммоль/л), а также оценивали выраженность микроальбуминурии (МАУ, мг/л).

Полученные данные обработаны методом вариационной статистики с использованием пакета компьютерных программ “Statistika 6,0” и “Excel”. Для оценки достоверности различия показателей применяли критерий t Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Данные представлены как $M \pm m$.

Выполнение данной работы было одобрено этическим комитетом Тюменского кардиологического центра.

Результаты и обсуждение

Из 78 больных, принявших участие в исследовании, у большинства заболевание характеризовалось тяжелым течением с высокими цифрами АД — АГ 3 ст. выявлена у 68,4 % пациентов.

Анализ частотно-амплитудных характеристик ЛДФ-граммы продемонстрировал достоверное снижение у больных АГ показателя Ам/3 σ , составившее $13,5 \pm 0,67$ перф.ед. vs $16,7 \pm 1,3$ перф.ед. в ГК (таблица 1). Этот факт свидетельствует о повышении тонуса прекапилляров, что подтверждается более высокими значениями показателя Ас/ПМ и МТ — на 36,4 % и 31,8 %, соответственно ($p < 0,001$). При повышенном миогенном тонусе прекапилляров и нормальных показателях амплитуды ритмических колебаний в нейрогенном частотном диапазоне, что наблюдается у исследуемого контингента больных АГ (таблица 1), создаются условия для открытия артериоло-веноулярных анастомозов и активизации шунтового кровотока [8]. В ОГ ПШ превысил таковой в ГК на 22,5 % ($p < 0,001$). Существенное увеличение при этом амплитуды колебаний микрокрово-

Таблица 1

Показатели ЛДФ в ГК и ОГ

	ПМ (перф. ед.)	Kv (перф. ед.)	ПМмах (перф. ед.)	РКК (перф. ед.)	Аэ/3σ (перф. ед.)	Ан/3σ (перф. ед.)	Ам/3σ (перф. ед.)	Ад/3σ (перф. ед.)	Ас/3σ (перф. ед.)	НТ (ед)	МТ (ед)	ПШ (ед)	Ас/ПМ (ед)	ИЭМ (ед)
ОГ	5,4 ± 0,12	6,3 ± 0,26	11,9 ± 0,36	219,2 ± 5,6	14,5 ± 0,59	15,9 ± 0,56	13,5 ± 0,67	11,1 ± 0,81	14,7 ± 0,84	2,3 ± 0,10	2,9 ± 0,15	1,25 ± 0,04	3,0 ± 0,17	1,92 ± 0,11
ГК	5,9 ± 0,22	6,8 ± 0,48	14,8 ± 0,58	261,3 ± 7,8	14,0 ± 0,75	16,7 ± 1,1	16,7 ± 1,3	7,85 ± 0,67	11,4 ± 0,8	2,3 ± 0,16	2,2 ± 0,13	1,02 ± 0,06	2,2 ± 0,23	2,75 ± 0,2
p	0,05	нд	0,001	0,001	нд	нд	0,05	0,001	0,01	нд	0,001	0,001	0,01	0,001
±%	-8,5		-19,6	-16,1			-19,2	+41,4	+28,9		+31,8	+22,5	+36,4	-30,2

Таблица 2

Липидный спектр крови у больных АГ с различным ГТМ

	ХС	ХС ЛНП	ХС ЛВП	ТГ
НГТМ	5,46±0,26	3,31±0,22	1,18±0,09	1,72±0,22
ГГТМ	5,83±0,15	3,73±0,11	1,09±0,04	1,73±0,17
	**	***		
СГТМ	6,38±0,26	4,4±0,19	1,2±0,06	1,55±0,11
	*	***	**	
ЗГТМ	6,22±0,22	4,24±0,18	1,02±0,02	2,01±0,16

Примечание: указана достоверность показателей по сравнению с НГТМ. * — p<0,05; ** — p<0,01; *** — p<0,001.

тока в диапазоне дыхательных ритмов на 41,6 % по сравнению с ГК дает основание говорить о венозном полнокровии [7]. Тканевая гемоперфузия, интегральным показателем которой является величина ПМ, отличалась от таковой в ГК лишь на 8,5 % и в значительной мере обеспечивалась ростом Ас микрососудистого русла. Показатель Ас/3σ (таблица 1), отражающий пульсовой компонент МЦ в ОГ превосходил данный показатель в ГК на 28,9 %, составив 14,7±0,84 перф.ед. vs 11,4±0,8 перф.ед. (p<0,01).

Таким образом, МЦ картина у больных АГ существенным образом представлена Ас и Ад, т. е. пассивными механизмами регуляции периферического кровотока на фоне венозного застоя. Более наглядную структуру механизмов обеспечения тканевой гемоперфузии можно проследить по величине вклада амплитуд различных ритмических составляющих в общую мощность спектра: $P = Aэ^2 / (Aэ^2 + Aн^2 + Aм^2 + Aд^2 + Aс^2) \cdot 100 \%$.

В ГК самый существенный вклад в общую структуру ритмов колебаний перфузии крови, обеспечивающих тканевую кровоток, вносят Ам (30,7 %), Ан (27,4 %) и Аэ (24,3 %) компоненты (рисунок 1). Как правило, колебания кровотока в миогенном диапазоне частот (0,06-0,15 Гц) отражают функциональную активность миоцитов в области прекапиллярного звена МЦ русла (МЦР), которая, по мнению ряда авторов, связана с деятельностью локальных пейсмекеров внутри гладкомышечных волокон или особенностями трансмембранного переноса ионов Ca^{2+} в мышечных клетках [9]. Колебания в нейрогенном диапазоне (0,02-0,05 Гц) дают представление о выраженности влияния со стороны

адренергических волокон симпатической нервной системы (СНС) на гладкомышечные клетки (ГМК) МЦР преимущественно на уровне мелких артерий и артериол [10]. Колебания с очень низкой частотой (0,01 Гц) обусловлены функционированием эндотелия и осуществляются периодическими изменениями концентрации оксида азота (NO) [11].

Таким образом, по данным анализа структуры периодических процессов тканевого кровотока у здоровых лиц доминировали низкочастотные ритмы Ам, Ан, Аэ, суммарный вклад которых составил 82,4 %. Высокочастотные колебания — Ад, Ас, занимали меньшую долю — 17,6 %. Этот факт свидетельствует о том, что тканевая гемоперфузия осуществляется преимущественно за счет активной модуляции потока крови со стороны сосудистой стенки и сочетается с достаточным оттоком венозной крови из МЦР. В данном случае можно говорить о сбалансированности регуляторных механизмов периферического кровотока, что подтверждается высоким значением ИЭМ, составившим 2,75±0,2 ед.

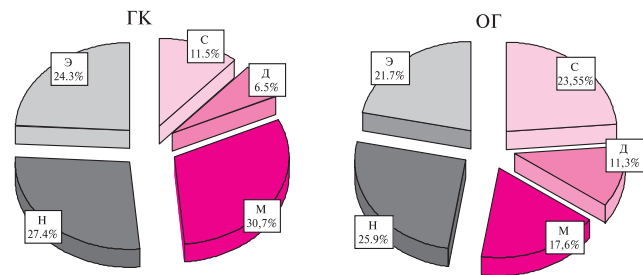
У больных АГ спектральные характеристики ЛДФ-граммы отличались более низкими значениями вклада активных механизмов регуляции МЦ. Прежде всего, это касается Ам компонента, доля которого составила лишь 17,6 % vs 30,7 % в ГК (рисунок 1), что свидетельствует о повышенном тоне микрососудов и, следовательно, сопровождается увеличением ПСС. Высокочастотные колебания характеризовались более значительным вкладом дыхательных и пульсовых колебаний, превосходивших таковые в ГК на 4,8 % и 12 %, соответственно. Увеличение доли пассивных механизмов регуляции,

составившей 34,8 % vs 18 % в ГК, в определенной мере компенсирует недостаточный вклад миогенного вазомоторного комплекса гемоперфузии, вызванный констрикцией прекапилляров. Более наглядно отличие механизмов регуляции МЦ у больных АГ 2-3 ст. представлено на рисунке 2, на котором четко просматривается депрессия активных Аэ, Ан, Ам и интенсификация пассивных Ад, Ас компонентов. Такое соотношение характеристик спектрального анализа обусловило снижение у больных АГ эффективности периферического кровотока — ИЭМ = $1,92 \pm 0,1$ ед.

В многочисленных исследованиях убедительно продемонстрирован факт эндотелиальной дисфункции (ЭД) при АГ, проявляющейся нарушением баланса вазодилатирующих и вазоконстрикторных факторов [12,13]. В то же время вклад эндотелиального фактора регуляции МЦ у больных АГ имел лишь тенденцию к снижению. Данное обстоятельство, вероятно, можно объяснить достаточным объемом резервных возможностей функции эндотелия для сохранения в состоянии физиологического покоя показателей, близких к нормальным значениям. Оклюзионная проба в этом случае может дать более полное представление о гемоперфузионном потенциале МЦР, который обеспечивается преимущественно за счет Аэ [14]. Показатель РКК, т. е. прирост ПМ в ходе окклюзионной пробы, в ОГ был на 16,1 % ниже по сравнению с ГК ($p < 0,001$). При этом максимальный уровень ПМ ($ПМ_{\max}$) достиг лишь $11,9 \pm 0,3$ перф.ед., что на 19,6 % ниже, чем в ГК ($p < 0,001$) (таблица 1). Полученные результаты дают основание говорить о депрессии вазодилатирующих резервов эндотелия у пациентов с АГ, что существенно ограничивает возможности тканевой гемоперфузии.

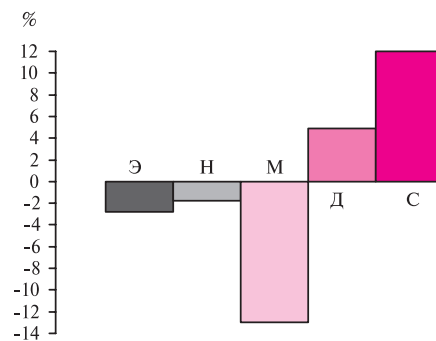
Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что МЦ у больных АГ 2-3 ст. характеризуется констрикцией прекапиллярного звена МЦР, составляющей основу роста ПСС, возрастанием компенсаторной роли пассивных регуляторных механизмов (пульсового кровенаполнения); активизацией артериоло-венулярного шунтирования крови с формированием венозного полнокровия и существенным ограничением эндотелиального компонента вазолитического резерва МЦР.

Следует подчеркнуть, что показатели ЛДФ-картины характеризуются выраженными отклонениями индивидуальных значений. Среди больных АГ значения ПМ колебались от 3,8 перф.ед. до 11,7 перф.ед., Кв от 3,13 перф.ед. до 15,5 перф.ед., значения амплитуды ритмов в Аэ диапазоне частот изменялись от 5,0 перф.ед. до 35,8 перф.ед., в Ан диапазоне от 3,0 перф.ед. до 31,7 перф.ед. и т. д., т. е. абсолютные величины показателей МЦ различались в 3-10 раз. Высокая вариабельность параметров МЦ отражает наличие индивидуальных особенностей в сложной системе регу-



Примечание: Э - эндотелиальный, Н - нейрогенный, М - миогенный, Д - дыхательный, С - сердечный (пульсовой) компоненты.

Рис. 1 Вклад в общую мощность спектра основных ритмов ЛДФ-грамм у здоровых и больных АГ.



Примечание: Э - эндотелиальный, Н - нейрогенный, М - миогенный, Д - дыхательный, С - сердечный (пульсовой) компоненты.

Рис. 2 Отличие доли участия различных механизмов в регуляции МЦ у больных АГ от ГК (по доли участия).

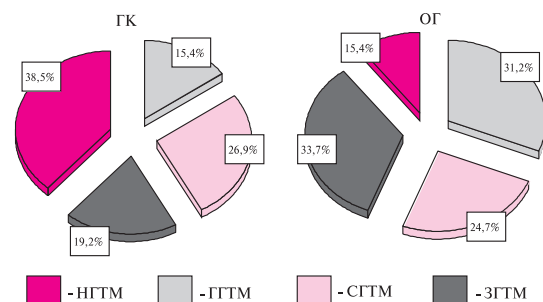
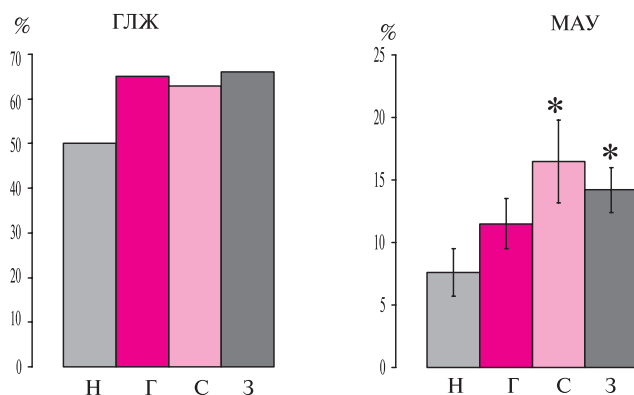
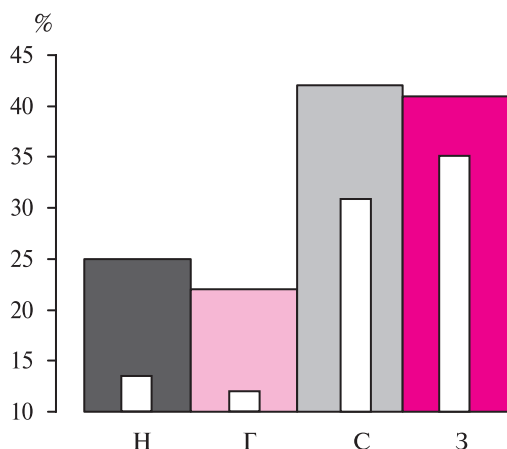


Рис. 3 Частота различных ГТМ у здоровых и больных АГ.



Примечание: Н - нормоциркуляторный, Г - гиперемический, С - спастический, З - застойно-статический ГТМ. * - достоверность различия по сравнению с НГТМ.

Рис. 4 Частота ГЛЖ и выраженность МАУ у больных АГ с различным ГТМ.



Примечание: темные столбики – ИБС; светлые столбики – перенесенный ИМ.

Рис. 5 Частота ИБС у больных АГ с различными типами ГТМ.

ляции периферического кровотока. Понимание этих сложных многофакторных процессов на уровне МЦ, призванных обеспечить оптимальные условия трансапиллярного обмена, привело исследователей к поиску рациональных принципов группировки различных функциональных проявлений картины периферического кровотока. Соотношение величины показателей ПМ и его среднего квадратичного отклонения легли в основу выделения нормоемического, гипоемического и гиперемического типов МЦ [14,15]. Было предложено оценивать гемодинамические типы МЦ (ГТМ) на основании сопоставления ПМ и РКК, с выделением нормоциркуляторного (НГТМ), гиперемического (ГГТМ), спастического (СГТМ) и застойно-статического (ЗГТМ) вариантов [3]. В работе была использована классификация В.И. Маколкина с соавт., т. к. она отличается простотой применения и располагает наибольшей полнотой проверки на клиническом материале.

В ГК преобладали лица с нормоциркуляторным ГТМ (38,5 %). Реже встречались СГТМ и ГГТМ (26,9 % и 15,4 %). ЗГТМ был выявлен у 19,2 % лиц. Среди больных АГ самым частым ГТМ явился ЗГТМ, который был диагностирован у 33,7 % исследуемых. Реже всего встречался НГТМ (10,4 %). СГТМ и ГГТМ выявлены у 24,7 % и 31,2 % больных (рисунок 3). Как следует из названий ГТМ и их частоты в исследуемых гр., патологическое значение имеет различный характер. Принято считать, что НГТМ, чаще наблюдаемый у здоровых лиц, является наиболее благоприятным, а ЗГТМ свидетельствует о выраженных структурно-функциональных сдвигах МЦР.

У пациентов со СГТМ и, особенно, ЗГТМ выявлены наиболее выраженные признаки дислипидемии (ДЛП), характеризующиеся гиперхолестеринемией (ГХС), гипертриглицеридемией (ГТГ), повышенным уровнем ХС ЛНП и снижением содер-

жания ХС ЛВП в крови (таблица 2). Рост уровня атерогенных липидов сопровождается еще большим нарастанием ЭД, прогрессированием нарушения МЦ, поражением органов-мишеней.

Подтверждением этому могут служить данные, предоставленные на рисунке 4. Несмотря на одинаковую продолжительность клинических признаков АГ в исследуемых гр. больных, гипертрофия миокарда левого желудочка сердца — толщина стенок левого желудочка сердца > 12 мм, реже встречалась у пациентов с НГТМ. У исследуемых лиц с таким ГТМ выявлены также более низкие значения МАУ. В то же время у больных со СГТМ и ЗГТМ этот показатель был вдвое выше, что свидетельствует о более выраженной ЭД и, безусловно, ухудшает прогноз заболевания. Данный тезис согласуется с результатами, проиллюстрированными на рисунке 5, из которого следует, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) и наличие перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе чаще встречается у больных с СГТМ и ЗГТМ и значительно реже у пациентов с НГТМ.

Заключение

Проведенные исследования с использованием метода ЛДФ продемонстрировали выраженные функциональные нарушения МЦ у больных АГ 2-3 ст. В целом по ОГ было выявлено существенное повышение тонуса прекапилляров, ограничивающее нутритивный кровоток, приводящее к росту общего ПСС и активизации артериоло-веноулярного шунтового кровотока с формированием венозного полнокровия. Ограниченный вклад вазомоторных амплитудных значений в структуре ритмических колебаний ЛДФ-картины сочетается с существенным снижением резерва эндотелиального компонента регуляции тканевой гемоциркуляции. Депрессия активных механизмов регуляции МЦ отчасти компенсируется увеличением доли участия пассивных факторов — Ад и Ас.

Изменения МЦ при АГ обусловлены как структурно-органическими нарушениями (рарефикация, ремоделирование микрососудистой стенки, состояние реологических свойств крови), так и функциональными особенностями, обусловленными колебаниями микрососудистого тонуса различных сегментов периферического русла. Последние связаны с неоднозначным участием в регуляции сосудистого тонуса метаболических, нейрогенных и миогенных механизмов и обусловлены влиянием, с одной стороны, патологических факторов: ЭД с депрессией выхода NO и преобладанием вазоконстрикторных реакций, гиперактивность симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем и др., с другой, формированием компенсаторно-приспособительных процессов в условиях структурных изменений микрососудистой системы.

Таким образом, МЦ при АГ представляет собой сложное переплетение комплексных реакций микрососудистого тонуса на фоне структурно-органических нарушений периферического сосудистого русла различной ст. выраженности. С этим обстоятельством, вероятно, связана возможность формирования различных индивидуально-типологических вариантов микрогемодинамики.

Выделенные ГТМ имеют различное клинико-прогностическое значение. Из них СГТМ и ЗГТМ

отличаются наиболее выраженным негативным влиянием на органы-мишени и прогноз.

Принимая во внимание важность изменений, происходящих на уровне МЦ, их необходимо учитывать в практической врачебной деятельности. ЛДФ является методом объективной оценки особенностей МЦ у больных АГ с выявлением доминирующего патофизиологического синдрома, что может быть использовано для более рационального подбора медикаментозной терапии с учетом индивидуального своеобразия периферической гемодициркуляции.

Литература

1. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Павлов В.И., Самойленко В.В. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни. Кардиология 2003; 5: 56-67.
2. Levy BI, Ambrosio G, Pries AR, Struijker-Boudier HA. Microcirculation in hypertension. A new target for treatment? Circulation 2001; 104: 735-40.
3. Микроциркуляция в кардиологии. Под ред. В.И. Маколкина. М., 2004; 136 с.
4. Фолков Б., Нил Э. Кровообращение. Москва 1976.
5. Подзолков В.И., Булатов В.А., Сои Е.А. и др. Антигипертензивная эффективность валсартана, влияние на состояние центральной гемодинамики и микроциркуляции: взгляд с позиций органопротекции. Сист гиперт 2004; 6(1): 56-67.
6. Метод лазерной доплеровской флоуметрии в кардиологии. Пособие для врачей. Под ред. В.И. Маколкина, В.В. Бранько, С.А. Богдановой и др. М.: Россельхозакадемия 1999.
7. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Под ред. А.И. Крупаткина, В.В. Сидорова. М.: "Медицина" 2005.
8. Mayer MF, Rose CJ, Hulsmann J-O, Pfonl M. Impaired 0.1 Hz vasomotion assessed by laser Doppler anemometry as an early index of peripheral sympathetic in diabetes. Microvascular Research 2003; 65: 88-95.
9. Stefanovska A, Bracic M. Physics of the human cardiovascular system. Contemporary Physics 1999; 40: 3: 31-5.
10. Крупаткин А.И. Клиническая нейрофизиология конечностей. М.: Научный мир 2003.
11. Kvanadl P, Stefanovska A, Veber M, et al. Regulation of human cutaneous circulation evaluated by laser Doppler flowmetry, iontophoresis, and spectral analysis: importance of nitric oxide and prostaglandins. Microvascular Research 2003; 65: 160-71.
12. Kataoka H, Otsuka F, Ogura T, et al. The role of nitric oxide and the reninangiotensin system in saltrestricted Dahl rats. N Am J Hypertens 2001; 14(3): 276-85.
13. Roberts CK, Vasiri ND, Wang XQ, Barnard RJ. Enhanced NO inactivation and hypertension induced by a highfat, refined carbohydrate diet. Hypertension 2000; 36: 3: 4239.
14. Литвин Ф.Б. Возрастные и индивидуально-типологические особенности микроциркуляции у мальчиков-подростков и юношей. Регион кровооб и микроцирк 2006; 5: 44-50.
15. Козлов В.И., Корси Л.В., Соколов В.Г. Лазерная доплеровская флоуметрия и анализ коллективных процессов в системе микроциркуляции. Физ чел 1998; 24: 66: 112.

Поступила 08/02-2010

Оценка взаимосвязи функциональной активности эндотелия сосудов и суточной динамики артериального давления при артериальной гипертензии на фоне терапии антагонистами рецепторов ангиотензина

Н.Г. Потешкина, Г.Б. Селиванова*, Т.Ж. Жалсараев

Российский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России. Москва, Россия

Endothelial functional activity and circadian blood pressure dynamics in hypertensive patients treated with angiotensin receptor antagonists

N.G. Poteshkina, G.B. Selivanova*, T.Zh. Zhalsaraev

Russian State Medical University. Moscow, Russia

Цель. Оценить взаимосвязи функциональной активности эндотелия сосудов и показателей суточного профиля (СП) АД у больных с неконтролируемой в амбулаторных условиях артериальной гипертензией (АГ) 1-2 ст. на фоне терапии кандесартаном и лозартаном.

Материал и методы. В исследование включены 60 больных в возрасте 35-65 лет, из которых были сформированы 2 группы (гр.). I гр. — 31 больной АГ, из них 15 мужчин и 16 женщин, средний возраст $46,1 \pm 7,1$ лет, принимающих в качестве антигипертензивной терапии (АГТ) лозартан. Во II гр. включены 29 больных: 12 мужчин и 17 женщин, средний возраст $47,2 \pm 6,8$ лет, принимающих в качестве АГТ кандесартан. Проводили суточное мониторирование (СМ) АД и определение уровня стабильных конечных метаболитов оксида азота (NOx) в сыворотке крови, в качестве показателей функциональной активности эндотелия сосудов.

Результаты. При сравнительном анализе препаратов по влиянию на СП АД получено достоверное преимущество кандесартана над лозартаном по ряду показателей СМАД. При лечении кандесартаном выявлена достоверная положительная динамика в виде увеличения уровня NOx в сыворотке крови с $38,56 \pm 4,68$ мкМ/л до $89,17 \pm 10,5$ мкМ/л ($p < 0,0001$). В гр. лозартана обнаружена достоверная положительная динамика в виде увеличения уровня NOx в сыворотке крови с $37,19 \pm 2,43$ мкМ/л до $59,32 \pm 7,03$ мкМ/л ($p < 0,001$). При корреляционном анализе получены данные о достоверной взаимосвязи уровня NO в сыворотке крови и основных показателей СП диастолического АД исходно и на фоне лечения кандесартаном. Аналогично, как в случае с кандесартаном, в гр. лозартана была обнаружена обратная корреляционная связь между содержанием NOx и показателями СМАД.

Заключение. Кандесартан обладает достоверным преимуществом над лозартаном по влиянию на СП АД и активность эндотелиальной функции.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антагонисты рецепторов ангиотензина, суточный профиль артериального давления, оксид азота, эндотелиальная функция.

Aim. To assess the associations between endothelial functional activity and circadian blood pressure profile (CBPP) in hypertensive patients (Stage I-II arterial hypertension, uncontrolled in ambulatory settings) who were administered candesartan and losartan.

Material and methods. The study included 60 patients, aged 35-65 years. All participants were divided into two groups: Group I (n=31; 15 men, 16 women; mean age $46,1 \pm 7,1$ years) receiving losartan, and Group II (n=29; 12 men, 17 women; mean age $47,2 \pm 6,8$ years) receiving candesartan. The examination included 24-hour BP monitoring (BPM) and the measurement of serum levels of nitric oxide (NO) stable end products, as the markers of endothelial functional activity.

Results. Candesartan demonstrated a more pronounced beneficial effect on several 24-hour BPM parameters, compared to losartan. The candesartan group showed a significant increase in serum NO (NOx) levels (from $38,56 \pm 4,68$ to $89,17 \pm 10,5$ $\mu\text{mol/l}$; $p < 0,0001$). In the losartan group, serum NO (NOx) levels increased from

©Коллектив авторов, 2011
e-mail: SelivanovaGB@rosminzdrav.ru

[Потешкина Н.Г. — заведующая кафедрой общей терапии ФУВ, Селиванова Г. Б. (*контактное лицо) — профессор кафедры, Жалсараев Т. Ж. — аспирант кафедры].

37,19±2,43 to 59,32±7,03 $\mu\text{mol/l}$ ($p<0,001$). Serum NO levels significantly correlated with the main CBPP parameters for diastolic BP, both at baseline and during the candesartan treatment. Similarly, the losartan group demonstrated a significant negative correlation between NO levels and 24-hour BPM parameters.

Conclusion. The beneficial effects on CBPP and endothelial functional activity were more pronounced for candesartan, compared to losartan.

Key words: Arterial hypertension, angiotensin receptor antagonists, circadian blood pressure profile, nitric oxide, endothelial function.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности в мире — 17,5 млн. смертей в год. При этом 7,6 млн. человек (чел.) ежегодно умирают от инфаркта миокарда (ИМ), а 5,7 млн. чел. — от инсульта (МИ). По предварительным прогнозам, общее количество смертей от ССЗ к 2020г составит ~ 25 млн. [2,25,26]. Развитие эффективных терапевтических стратегий, направленных на снижение ССЗ и смертности от них, приоритетно для любой профилактической программы. Это направление не только эффективно с экономической позиции, но и заслуживает особого внимания с точки зрения числа спасенных жизней на количество пролеченных лиц. В этой связи выделение лиц с артериальной гипертензией (АГ) и дополнительными факторами риска (ФР), понимание механизмов, ответственных за развитие поражений органов-мишеней (ПОМ) и клинически манифестированных событий, представляется чрезвычайно актуальным [4,24,27].

В настоящее время установлено, что активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы имеет большое значение как один из основных механизмов развития АГ и ПОМ, а в дальнейшем сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Препараты, блокирующие активность этой системы, находят все более широкое применение в клинической практике. Наряду с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента для коррекции повышенного артериального давления (АД) назначают блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БРА) или сартаны, основной механизм действия которых — блокада рецепторов ангиотензина II (АТII) 1-го типа (AT_1), что препятствует реализации большинства его нежелательных эффектов [4,22,28]. Несмотря на наличие разных свойств у представителей класса БРА, которые могут влиять на снижение риска ССО, клинические исследования, сравнивающие их эффективность в отношении снижения риска сердечно-сосудистых событий (ССС), не проводились. Целью исследования, выполненного в Швеции, была проверка гипотезы о том, что кандесартан и лозартан по-разному влияют на риск ССО у пациентов с АГ, и при этом снижение риска не зависит от снижения АД.

В 72 клинических центрах Швеции были отобраны истории болезни пациентов, которым назначались кандесартан или лозартан, за период 1999-2007 гг. Из 14100 пациентов с АГ,

6771 принимал лозартан и 7329 — кандесартан. Пациенты были внесены в Шведский национальный регистр госпитализаций и летальных исходов. В группах (гр.) лозартана и кандесартана не зафиксировано различий в степени (ст.) снижения АД за время наблюдения. В гр. кандесартана по сравнению с лозартаном был ниже риск ССС ($p=0,006$), сердечной недостаточности (СН) ($p=0,0004$), аритмий ($p=0,03$) и заболеваний периферических артерий ($p=0,01$). Отсутствие различий в ст. снижения АД позволяет предположить, что неодинаковое снижение риска ССО обусловлено другими механизмами, связанными с различиями в фармакологических свойствах препаратов [1,3,23].

Кандесартан положительно влияет на маркеры окислительного стресса и показатели свертываемости крови, что снижает скорость развития атеросклероза [26]. Вероятно, эта особенность действия кандесартана позволила добиться снижения риска развития заболеваний периферических артерий на 39 % по сравнению с лозартаном. Не было получено различий между кандесартаном и лозартаном в способности уменьшать риск развития МИ. Этот факт может быть объяснен с точки зрения равного снижения АД в обеих гр. [28].

Проведение таких клинических исследований помогает сравнить результаты лечения любым антигипертензивным препаратом (АГП) в реальной клинической практике, что невозможно сделать в рандомизированных, клинических исследованиях. Результаты исследований в реальной практике чрезвычайно важны для принятия решения о тактике лечения пациента. В России проведение таких исследований в настоящий момент не представляется возможным из-за отсутствия единых баз данных и регистров пациентов. Результаты этого исследования доказали, что лечение кандесартаном по сравнению с лозартаном достоверно сокращает риск развития ССО и смерти от них на 14,4 % независимо от снижения АД у пациентов с АГ. Большее снижение риска ССО при лечении кандесартаном было связано с меньшим риском развития СН (-36 %) и нарушений ритма сердца (-20 %) по сравнению с лозартаном. Этот факт свидетельствует о значительной роли фармакологических различий в способности препаратов одного класса снижать риск развития ССО и смерти от них [1,3,27].

Несомненно, БРА являются высокоэффективными лекарственными средствами, улучшающими прогноз больных ССЗ. Очевидно, их эффективность обусловлена не столько антигипертензивным действием, сколько влиянием на другие, неизученные механизмы развития ССЗ. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования механизмов действия БРА и более четкое определение показаний к их назначению [2,21]. В этой связи необходимо отметить роль эндотелиальной дисфункции (ЭД) в генезе АГ. При АГ была доказана ЭД для периферической, коронарной, почечной микро- и макроциркуляции [8-23]. Хроническое ингибирование эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) в эксперименте быстро приводит ко всем органическим последствиям тяжелой и продолжительной АГ, включая атеросклероз и сосудистые органнне поражения [9,24].

Эти экспериментальные данные подтверждают вовлечение оксида азота (NO) в регуляцию АД, следовательно, его недостаток может приводить к АГ. Специфическая инактивация гена eNOS сопровождается увеличением среднего АД на ~15-20 мм рт. ст. [25]. Доказано, что пациенты с АГ обладают менее выраженной вазодилатирующей реакцией на интраартериальное введение ацетилхолина по сравнению с контрольной нормотензивной гр. [26]. Установлено наличие поражения эндотелий-зависимой вазодилатации при эссенциальной АГ, которая, по-видимому, обусловлена нарушением продукции NO [9,27]. Есть сообщения о связи повреждений системы L-аргинин-NO с увеличением вазоконстрикторных простагландин: увеличение содержания вазоконстрикторных простагландин и свободных радикалов вызывает уменьшение активности NO. Однако остается множество вопросов о роли NO, механизмах его влияния на формирование и течение АГ [18-31].

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности влияния лозартана и кандесартана на уровень NO в сыворотке крови и показатели суточного профиля АД от активности эндотелиальной функции.

Материал и методы

В исследование были включены 60 больных в возрасте 35-65 лет, из которых были сформированы 2 гр. I гр. составил 31 больной АГ, из них 15 мужчин и 16 женщин, средний возраст $46,1 \pm 7,1$ лет, принимавших в качестве антигипертензивной терапии (АГТ) лозартан в дозе 50-100 мг/сут. Во II гр. вошли 29 больных длительной АГ: 12 мужчин и 17 женщин, средний возраст $47,2 \pm 6,8$ лет, принимавших в качестве АГТ кандесартан в дозе 8-16 мг/сут. (таблица 1). Диагноз АГ был установлен на основании анамнеза и результатов клинико-инструментального обследования.

Критериями включения в исследование являлись: наличие гипертонической болезни I, II стадии (стд.), АГ I, 2 ст.; отсутствие адекватного контроля АГТ и уровня

АД в амбулаторных условиях; отсутствие противопоказаний для приема БРА, а также нежелательных явлений в анамнезе при лечении данными препаратами; согласие больного на участие в исследовании.

Критериями исключения из данного исследования служили: сахарный диабет I и II типа; ишемическая болезнь сердца; недостаточность кровообращения II стд. и выше (по классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко, 1935); почечная и/или печеночная недостаточность; симптоматическая АГ; острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, дисциркуляторная энцефалопатия II-III стд.; онкологические и психические заболевания, тяжелая патология внутренних органов; беременность и лактация.

Подробно собирали анамнез заболевания, особое внимание уделялось длительности повышения АД, а также эффективности ранее проводимой медикаментозной терапии и реакции на нее. Все больные прошли стандартное общеклиническое обследование: биохимический и клинический анализ крови, мочи, а также электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ), суточное мониторирование АД (СМАД).

Для оценки состояния эндотелиальной функции проводили забор крови исходно — при поступлении больного в стационар и через 4 нед. после приема препарата (амбулаторно) для определения в сыворотке крови содержания стабильных конечных метаболитов NO, а именно нитритов (NO_2^-) и нитратов (NO_3^-), или суммарных NO_x [8]. В настоящий момент в доступной литературе отсутствуют данные о конкретных нормативных значениях содержания NO и его метаболитов в сыворотке крови чел., поэтому оценку NO_x осуществляли в динамике, т. е. исходно и на фоне терапии.

СМАД выполняли на аппарате фирмы "BPLab" МнСДП-2 в динамике: исходно — на 2-3 сут. пребывания больного в стационаре и через 4 нед. после приема препарата (амбулаторно), днем АД регистрировали каждые 15 мин, ночью каждые 30 мин. Субъективные ощущения во время исследования, физическая активность, время приема препаратов регистрировались пациентом в дневнике. Для оценки СП АД использовали следующие показатели: средние значения систолического и диастолического АД (САД и ДАД) в течение сут. (днем — с 6.00 до 22.00, ночью — с 22.00 до 6.00), в период бодрствования и во время сна; максимальные и минимальные значения САД, ДАД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) за сут., день (д) и ночь (н); суточный индекс (СИ), характеризующий степень ночного снижения САД и ДАД, который определяется в виде разницы среднедневного и средненочного САД (или ДАД) к его среднедневному значению, в норме составляющий 10-20 %; вариабельность (Var) АД рассчитывали как стандартное отклонение САД и ДАД от средних значений за сут., день и ночь (днем: VarСАД — в норме <15 мм рт.ст., VarДАД — в норме <14 мм рт.ст., ночью: VarСАД — в норме <15 мм рт.ст., VarДАД — в норме <12 мм рт.ст.; индекс времени (ИВ) АГ; нормативные значения: днем САД <20 %, ДАД <15 %, ночью САД и ДАД <10 %, за сут. САД и ДАД <25 %.

Обработку результатов исследования проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики с помощью программы Statistica 6.0.

Таблица 1

Характеристика обследованных больных

	Гр. I	Гр. II
Количество больных	31	29
Мужчины	15 (49,1 %)	12 (45,4 %)
Женщины	16 (50,9 %)	17 (58,6 %)
Средний возраст, лет	46,1 ± 7,1	47,2 ± 6,8
Длительность АГ, лет	7,4 ± 5,34	7,8 ± 3,1
Ст. АГ, кол-во больных (n)	1 ст., 15 2 ст., 16	1 ст., 14 2 ст., 15

Таблица 2

Динамика показателей СМАД и NOx на фоне лечения (Mean±SEM)

	Гр. I исходно (кандесартан)	Гр. I на фоне лечения (кандесартан)	Гр. II исходно (лозартан)	Гр. II на фоне лечения (лозартан)
Уровень NO (NOx) в сыворотке крови, мкМ	38,6±4,68	89,2±10,5**	37,2±2,43	59,3±7,03**
ИВ ДАДд, мм рт.ст.	72,8±9,3	22,8±3,4**	69,8±7,3	42,8±5,4**
ИВ ДАДн, мм рт.ст.	65,4±7,5	33,5±4,1**	71,4±2,5	54,5±6,1*
ВарДАДд, мм рт.ст.	20,1±2,5	10,7±1,9**	23,4±6,5	17,2±2,9**
ВарДАДн, мм рт.ст.	19,4±1,6	9,1±1,5*	20,4±1,6	13,3±1,9*
СИ ДАД (%)	5,8*		4,8*	

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

Результаты и обсуждение

При сравнительном анализе препаратов по влиянию на СП АД показано достоверное преимущество кандесартана над лозартаном по ряду показателей СМАД. В гр. кандесартана ИВ ДАДд уменьшился на 50,0 %, ИВ ДАДн уменьшился на 31,9 %, ВарДАДд снизилась на 46,8 %, показатель ВарДАДн регрессировал на 53,1 %, СИ ДАД снизился на 5,8 % (таблица 2). В гр. лозартана ИВ ДАДд снизился на 27,0 %, ИВ ДАДн — на 16,9 %, ВарДАДд снизилась на 26,5 %, ВарДАДн регрессировал на 34,9 % и СИ ДАД снизился на 4,8 % ($p < 0,05$) (таблица 2).

При лечении пациентов с АГ кандесартаном выявлена достоверная положительная динамика в виде увеличения содержания NOx в сыворотке крови. В гр. лозартана была также получена достоверная положительная динамика в виде увеличения уровня NOx в сыворотке крови (таблица 2, рисунок 1). При корреляционном анализе получены данные о достоверной взаимосвязи содержания NO в сыворотке крови и основных показателей СП ДАД исходно и на фоне лечения кандесартаном.

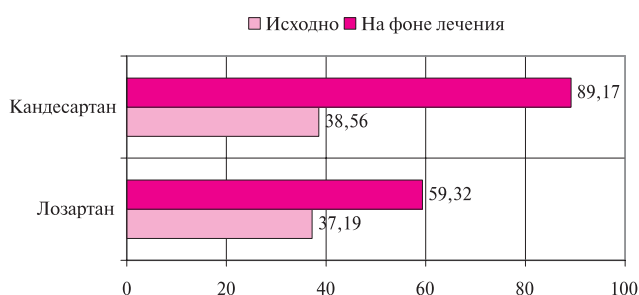


Рис. 1 Уровень NOx в сыворотке крови.

В гр. кандесартана выявлена обратная корреляционная связь между исходным содержанием NO и такими исходными показателями СМ АД, как: ВарДАДд ($r = -0,87$, $p < 0,001$), так и ВарДАДн ($r = -0,94$, $p < 0,001$); средним ДАДд ($r = -0,45$, $p < 0,001$), средним ДАДн ($r = -0,90$, $p < 0,001$); ИВ ДАДд ($r = -0,84$, $p < 0,001$) и ИВ ДАДн ($r = -0,76$, $p < 0,001$). Отмечена сильная обратная корреляционная связь между уровнем NO и показателями СМ АД на фоне лечения кандесартаном через 4 нед. после его применения — ВарДАДд ($r = -0,94$, $p < 0,001$), ВарДАДн ($r = -0,93$, $p < 0,001$); средним ДАДд ($r = -0,84$, $p < 0,001$), средним ДАДн ($r = -0,62$, $p < 0,05$); ИВ ДАДд ($r = -0,95$, $p < 0,001$), ИВ ДАДн ($r = -0,81$, $p < 0,001$) (таблица 3).

Таким образом, нормализация значений основных показателей СМ АД находилась в тесной взаимосвязи с увеличением продукции NO эндотелием сосудов, т. е. повышением активности эндотелиальной функции.

Как и в случае с кандесартаном, в гр. лозартана имела место обратная корреляционная связь между исходным содержанием NOx и такими исходными показателями СМ АД, как: ВарДАДд ($r = -0,87$, $p < 0,001$), так и ВарДАДн ($r = -0,94$, $p < 0,001$); ИВ ДАДд ($r = -0,84$, $p < 0,001$) и ИВ ДАДн ($r = -0,76$, $p < 0,001$); СИ ДАД ($r = -0,58$, $p < 0,001$) (таблица 3).

Обнаружена умеренная обратная корреляционная связь между уровнем NOx и аналогичными показателями СМ АД при лечении лозартаном через 4 нед. после его применения: ВарДАДд ($r = -0,51$, $p < 0,001$), ВарДАДн ($r = -0,45$, $p < 0,001$); ИВ ДАДд ($r = -0,62$, $p < 0,001$), ИВ ДАДн ($r = -0,43$, $p < 0,001$); СИ ДАД ($r = -0,53$, $p < 0,001$). Однако на фоне лечения

Таблица 3

Корреляция динамики показателей СМАД и содержания NOx

	Гр. I исходно (лозартан)	Гр. I I на фоне лечения (лозартан)	Гр. II исходно (кандесартан)	Гр. II на фоне лечения (кандесартан)
Уровень NOx в сыворотке крови				
ИБ ДАДд	r = -0,84*	r = -0,62*	r = -0,84*	r = -0,95*
ИБ ДАДн	r = -0,76*	r = -0,43*	r = -0,76*	r = -0,81*
ВарДАДд	r = -0,87*	r = -0,51*	r = -0,87*	r = -0,94*
ВарДАДн	r = -0,94*	r = -0,45*	r = -0,94*	r = -0,93*
СрДАДд	r = -0,83	r = -0,49	r = -0,45*	r = -0,84*
СрДАДн	r = -0,78	r = -0,53	r = -0,90*	r = -0,62*
СИ ДАД	r = -0,61	r = -0,58	r = -0,64	r = -0,78*

Примечание: * — p<0,001.

кандесартаном между содержанием NOx и результатами СМ АД была установлена сильная обратная корреляционная связь: ВарДАДд (r = -0,94, p<0,001), ВарДАДн (r = -0,93, p<0,001); ИБ ДАДд (r = -0,95, p<0,001), ИБ ДАДн (r = -0,81, p<0,001); СИ ДАД (r = -0,78, p<0,001) (таблица 3).

Необходимо отметить, что основным механизмом действия БРА на систему NO у больных АГ является, как известно, блокада AT₁-рецепторов, приводящая к снижению продукции супероксидных радикалов и возрастанию биодоступности NO. Т.к. стимуляция AT₁-рецепторов способствует образованию супероксидных радикалов, инактивирующих NO, а стимуляция AT₂-рецепторов приводит к вазодилатации и натрийурезу за счет активации системы брадикинина, NO, циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), то направленность эффекта AT II (усиление синтеза или инактивация NO) зависит от того, на какие рецепторы преимущественно он действует. Поэтому очевидно, что на фоне блокады AT₁-рецепторов создаются условия для повышенного функционирования незаблокированных AT₂-рецепторов, что приводит к повышению биодоступности NO [5,7,11,12,14-16,22].

Результаты экспериментальных исследований о влиянии БРА на продукцию NO противоречивы. На фоне назначения лозартана у крыс со спонтанной АГ Cachoeiro J, et al 1995 не обнаружили усиления синтеза NO. Об интенсивности образования NO судили по содержанию в аорте цГМФ, продуцируемого при участии фермента гуанилатциклазы, которая, собственно, и является мишенью воздействия NO. Другие исследователи наблюдали увеличение уровня цГМФ в аорте крыс со спонтанной АГ под влиянием лозартана, из чего сделан вывод об усилении синтеза NO [9]. На такой же модели АГ предварительное введение лозартана полностью предотвращало влияние AT II на образование супероксидного аниона [23]. Установлено, что у крыс со спонтанной АГ нарушение синтеза NO в надпочечниках способствовало возникновению и поддержанию АГ. Доказано, что лозартан регули-

ровал увеличение нейрональной NO-синтазы в надпочечниках у крыс, восстанавливая, таким образом, синтез NO [13].

Клинические исследования пациентов с эссенциальной АГ показали улучшение эндотелиальной функции резистивных артерий на фоне терапии лозартаном за счет увеличения продукции NO [29]. Есть данные, что на фоне применения ирбесартана у пациентов с АГ происходит повышение активности eNOS в плазме и эритроцитах и увеличение концентрации стабильных NOx [20,21]. Доказано, что кандесартан у пациентов с эссенциальной АГ вызывал улучшение эндотелий-зависимой релаксации плечевой артерии за счет повышения тонического выделения NO [6]. Назначение валсартана улучшало эндотелиальную функцию, нормализовало активность почечной ксантил-оксидоредуктазы, увеличивало образование брадикинин-опосредованного NO в почках [19]. Экспериментальные исследования на крысах установили, что в ответ на уменьшение натрия и инфузию валсартана происходит увеличение AT II, который стимулирует AT₂-рецепторы, что запускает каскад брадикинина и NO [17].

Следует отметить, что ряд авторов рассматривают ЭД как основной механизм становления АГ [18]. Закономерно возникает вопрос: если существует взаимосвязь между АГ и ЭД, то означает ли это, что коррекция АГ автоматически приведет к улучшению эндотелиальной функции? Ряд авторов считает, что АГП должны не только адекватно снижать АД, но и корректировать ЭД [9]. Тем более, что часто врачи в реальной клинической практике поздно начинают корректировать ФР, когда они уже в течение длительного времени влияют на организм, когда механизм ЭД уже запущен и, следовательно, процессы атеросклероза и атеротромбоза развиваются. Поэтому требуется коррекция не только АГ, но и ЭД. Фактически это означает, что снижение АД без коррекции ЭД не может рассматриваться как успешно решенная клиническая задача. Таким образом, коррекция ЭД имеет важное клиническое значение. На клиническое значение ЭД и ее коррекцию впер-

вые было указано в Европейских рекомендациях по контролю АД [24].

Заключение

Отражена зависимость между увеличением концентрации NOx в крови, т. е. повышением активности эндотелиальной функции, и нормализацией показателей СП АД, причем более

эффективной при лечении кандесартаном. Полученные результаты свидетельствуют, что кандесартан по сравнению с лозартаном достоверно эффективнее влияет на активность эндотелиальной функции и, соответственно, на показатели СП АД, такие как: ИВ гипертензии ДАД днем и ночью, ВарДАД днем и ночью и СИ ДАД.

Литература

1. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Первое поколение сартанов: есть ли перспективы? Системные гипертензии 2010; 4. Кардиология. Cons med. Электронный ресурс [http://www.cons-med.ru/magazines/magazines/special/gypertens/article/20372].
2. Бова А.А. Место антагонистов рецепторов ангиотензина II в клинической практике. Медицинские новости 2009; 6: 11-5.
3. Карпов Ю.А. Лечение больных сердечно-сосудистыми заболеваниями: роль блокады РААС с помощью сартанов. РМЖ 2008; 16 (11): 1554-7.
4. Carey RM, Zhi-Qin Wang, Siragy HM. Role of the Angiotensin Type 2 Receptor in the Regulation of Blood Pressure and Renal Function. Hypertension 2000; 35(5): 15.
5. Siragy HM, de Gasparo M, Carey RM. Angiotensin type 2 receptor mediates valsartan-induced hypotension in conscious rats. Hypertension 2000; 35(5): 1074-7.
6. Stoll M, Steckelings M, Paul M, et al. The angiotensin AT2-receptor mediates inhibition of cell proliferation in coronary endothelial cells. J Clin Invest 1995; 95: 651-7.
7. Taddei S, Virdis A, Chiadoni L, Salvetti A. The pivotal role of endothelium in hypertension. Medicographia. Issue 59. 1999; 21 (1): 22-9.
8. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови человека. Клиническая диагностика 2005; 6: 15-8.
9. Welch WJ, Wilcox CS. Receptor antagonist combats oxidative stress and restores nitric oxide signaling in the SHR. Kidney Int 2001; 59(4): 1257-63.
10. Booz GW, Baker KM. Role of type 1 and type 2 angiotensin receptors in angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy. Hypertension 1996; 28: 635-40.
11. Chung O, Unger T. Angiotensin II receptor blockade and end organ protection. Am J Hypertension 1999; 12: 150-6.
12. Schiffrin EL, Park JB, Touyz RM. Correction of Arterial Structure and Endothelial Dysfunction in Human Essential Hypertension by the Angiotensin Receptor Antagonist Losartan. Circulation 2000; 101: 1653.
13. Gohlke P, Pees C, Unger T. AT2-receptor stimulation increases aortic cyclic GMP in SHRSP by a kinin-dependent mechanisms. Hypertension 1998; 3: 349-55.
14. Habib JB, Bossaller C, Wells S, et al. Preservation of endothelium-dependent vascular relaxation in cholesterol-fed rabbit by treatment with the calcium blocker PN 200110. Circ Res 1986; 58: 305-9.
15. Hsueh WA, Anderson PW. Hypertension, the endothelial cell, and the vascular complications of diabetes mellitus [clinical conference]. Hypertension 1992; 20(2): 253-63.
16. Ledingham JM, Lavery R. Basilar artery remodelling in the genetically hypertensive rat: effects of nitric oxide synthase inhibition and treatment with valsartan and enalapril. Clin Exp Pharmacol Physiol 2000; 27(8): 642-6.
17. Nakajima M, Hutchinson H, Morishita R, et al. The angiotensin II type 2 (AT2) receptor antagonizes the growth effects of the AT1 receptor: Gain of function study using in vivo gene transfer. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92: 10663-7.
18. Qadri F, Arens T, Schwartz EC, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and AT1-receptor antagonist restore nitric oxide synthase (NOS) activity and neuronal NOS expression in the adrenal glands of spontaneously hypertensive rats. Jpn J Pharmacol 2001; 85(4): 365-9.
19. Небиеридзе Д.В. Дисфункции эндотелия и ее коррекции при артериальной гипертензии. РМЖ 2006; 14(2): 127-32.
20. Ringborg A, Martinell M, Stalhammar J, et al. Resource use and costs of type 2 diabetes in Sweden — estimates from population-based register data. Int J Clin Pract 2008; 62 (5): 708-16.
21. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, et al. Mortality and morbidity reduction with candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. Circulation 2004; 110(17): 2618-26.
22. Wing LM, Reid CM, Ryan P, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. N Engl J Med 2003; 348 (7): 583-92.
23. Задонченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности. МГМСУ им. Н.А. Семашко. Электронный ресурс: [http://med-lib.ru/specit/card/55.php] 2010.
24. Cardio.medi.ru. Место сартанов в лечении артериальной гипертензии. Электронный ресурс: [http://medi.ru/doc/a1511503.htm] 3, 2009.
25. Вёрткин А.Л., Скотников А.С. Артериальная гипертензия: перспективы современной фармакотерапии и значение высокоселективных блокаторов ангиотензиновых рецепторов. РМЖ 2009; 17(18): 1188-93.
26. Кобалава Ж.Д., Шаварова Е.К. Антагонисты рецепторов ангиотензина II в кардиологической практике: современный взгляд на проблему. РМЖ 2008; 16(11): 1609-15.
27. Национальные клинические рекомендации. Сборник под ред. Р.Г. Оганова. 2-е издание. М.: Изд-во "Силицей-Полиграф" 2009; 528 с.
28. Linder L, Kiowski W, Buhler FR, Luscher TF. Indirect evidence for release of endothelium-derived relaxing factor in human forearm circulation in vivo: blunted response in essential hypertension. Circulation 1990; 81: 1762-7.
29. Rizzoni D, Porteri E, Castellano M, et al. Endothelial dysfunction in hypertension is independent from the etiology and from vascular structure. Hypertension 1998; 31(pt 2): 335-41.
30. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in hypertension. J Hypertens Suppl 1996; 14(5): S83-93.
31. Panza JA, Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA. Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. Circulation 1993; 87: 1468-74.

Поступила 11/05-2011

Эффективность терапии ранней постинфарктной стенокардии высокими дозами симvastатина

А.Г. Никишин*, М.М. Пирназаров, Т.М. Мамарасулов

Республиканский специализированный центр кардиологии. Ташкент, Узбекистан

High-dose simvastatin therapy effectiveness in early post-infarction angina treatment

A.G. Nikishin*, M.M. Pirnazarov, T.M. Mamarasulov

Republican Specialised Cardiology Centre. Tashkent, Uzbek Republic

Цель. Изучить ранние эффекты симvastатина в дозе 80 мг/сут. на клинические проявления ранней постинфарктной стенокардии (РПС) и госпитальный прогноз в сравнительном аспекте.

Материал и методы. 60 больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) с РПС были разделены на 2 группы (гр.): в I гр. (n=30) проводилась стандартная медикаментозная терапия с назначением симvastатина в дозе 20 мг/сут. Во II гр. (n=30) больным назначались высокие дозы симvastатина 80 мг/сут. Клиническая картина РПС оценивались по шкале Военнова О.В. исходно и на фоне терапии (10-е сут.), кроме того, оценивали госпитальный прогноз по признакам: летальный исход, ре-ИМ, сохранение стенокардии, комбинация этих показателей.

Результаты. На фоне агрессивной терапии во II гр. отмечается значимое уменьшение суммы баллов с $7,30 \pm 0,55$ % до $1,20 \pm 0,37$ %, а также урежение приступов в покое и после еды, уменьшение интенсивности болей по сравнению с I гр. В течение госпитального периода в I гр. имели место 6 ($20,0 \pm 7,4$ %) случаев ре-ИМ, во II гр. случаи ре-ИМ отсутствовали ($p=0,01$).

Заключение. Терапия симvastатином в дозе 80 мг/сут. положительно влияет на клинические проявления РПС и ближайший прогноз ОИМ по сравнению с дозой 20 мг/сут.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, постинфарктная стенокардия, агрессивная терапия, симvastатин.

Aim. To study the early effects of simvastatin therapy (80 mg/d) on the clinical symptoms of early post-myocardial infarction (post-AMI) angina, as well as on the in-hospital prognosis.

Material and methods. In total, 60 patients with acute myocardial infarction (AMI) were divided into two groups: Group I (n=30) receiving standard therapy (simvastatin 20 mg/d) and Group II (n=30) receiving high doses of simvastatin (80 mg/d). Clinical symptoms of post-AMI angina were assessed using a scale by O.V. Voennov, at baseline and at Day 10 of the treatment. In-hospital prognosis was assessed by the following criteria: death, reinfarction, persistent angina, or a combination of these parameters.

Results. Aggressive statin therapy in Group II was associated with a significant decrease in post-AMI angina score (from $7,30 \pm 0,55$ % to $1,20 \pm 0,37$ %), reduced incidence of angina attacks at rest and after meals, and reduced pain intensity, compared to Group I. In-hospital incidence of reinfarction was $20,0 \pm 7,4$ % (n=6) and 0 % (n=0) in Groups I and II, respectively ($p=0,01$).

Conclusion. High-dose simvastatin therapy (80 mg/d) demonstrated beneficial effects on clinical symptoms of post-AMI angina and in-hospital AMI prognosis, compared to the lower-dose simvastatin treatment (20 mg/d).

Key words: Acute myocardial infarction, post-infarction angina, aggressive therapy, simvastatin.

Одним из осложнений острого инфаркта миокарда (ОИМ) является возвратная или ранняя постинфарктная стенокардия (РПС), которая замедляет процесс реабилитации, требует коррекции терапии, отягощает госпитальный прогноз. Высокая частота РПС наблюдается у больных с мелкоочаговым ИМ,

особенно при длительном сохранении депрессии интервала S-T, у курящих пациентов и у больных с сопутствующим сахарным диабетом (СД).

У больных ОИМ с развившейся РПС прогноз клинического течения и исхода в течение ближайшего года неблагоприятный, и напрямую связан с распро-

© Коллектив авторов, 2011

e-mail: angdoc@yandex.ru

Тел.: 237-38-16

[Никишин А.Г. (*контактное лицо) — с.н.с. лаборатории ОИМ, Пирназаров М.М. — зав. лабораторией, Мамарасулов Т.М. — аспирант].

странением зоны некроза, наблюдающимся у 20–40 % таких больных [1]. Эта группа (гр.) больных ОИМ имеет высокий риск рецидива ИМ и нуждается в агрессивной инвазивной и медикаментозной терапии.

Для ускорения стабилизации поврежденной атеросклеротической бляшки (АБ) в последние годы рекомендуют назначение статинов с наиболее быстрым и сильным гиполипидемическим действием, таких как аторвастатин или, реже, симвастатин в высоких, т.н. агрессивных дозах, достигающих 80 мг/сут. Раннее применение статинов в больших дозах, вероятно, как за счет плеiotропных эффектов, так и быстрого гиполипидемического действия способствуют быстрой стабилизации АБ, устранению дисфункции эндотелия, и тем самым улучшению течения ОИМ. Целью исследования было изучение ранних эффектов симвастатина в дозе 80 мг/сут. на клиническую симптоматику РПС и госпитальный прогноз в сравнительном аспекте.

Материал и методы

В исследование были включены 60 пациентов обоего пола с ОИМ и РПС. Все больные случайным образом были разделены на 2 гр.: в I гр. (n=30) проводилась стандартная терапия ОИМ — ацетилсалициловая кислота в дозе 75–150 мг/сут, клопидогрел в дозе: в 1-е сут. 300 мг, а далее по 75 мг/сут., в/в инфузия гепарина с последующим п/к инъекции низкомолекулярного или нефракционированного гепарина, симвастатин 20 мг/сут., бисопролол 5–10 мг/сут., амлодипин 5–10 мг/сут., нитраты и анальгетики по необходимости, а также больным СД 2 типа (СД-2) назначали инсулинотерапию под контролем гликемии. Во II гр. (n=30) назначались высокие дозы симвастатина 80 мг/сут.

Клиническая картина РПС оценивались по шкале Военнова О.В. и др. [2,3] при поступлении (исходно) и на фоне терапии (на 10 сут.), где оценивались условия возникновения ангинозных болей; возникают спонтанно, без связи с физической нагрузкой (ФН), после еды, при малейших ФН в условиях соблюдения постельного режима; кратность болей в сут.; интенсивность болей: слабые, средние, сильные; условия купирования: проходят самостоятельно, купируются сублингвальным приемом нитроглицерина, ненаркотическими анальгетиками, в/в введении нитратов, наркотическими анальгетиками. Определяли госпитальный прогноз больных по признакам: летальный исход, ре-ИМ, сохранение стенокардии, комбинация этих показателей.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием компьютерной программы

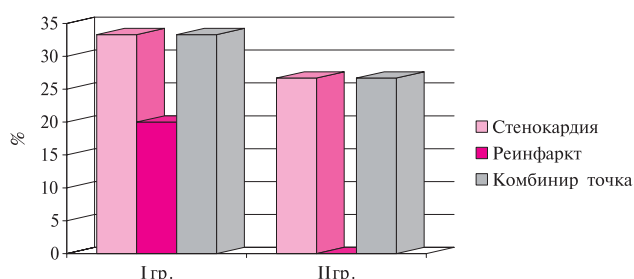


Рис. 1 Госпитальные исходы в изучаемых гр.

“Биостатистика v4.03”. Достоверность различий количественных показателей определялась по методу Вилкоксона для несвязанных диапазонов, для качественных значений использовался точный критерий Фишера-Ирвина. Различия между гр. считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Две гр. были сопоставимы по основным демографическим и клиническим показателям (таблица 1). Средний возраст пациентов I и II гр. — $61,0 \pm 8,2$ и $62,8 \pm 8,8$ лет, соответственно. Мужчины $53,3 \pm 9,3$ % и $60,0 \pm 9,1$ %, ИМ без зубца Q (неQ-ИМ) был диагностирован у $26,7 \pm 8,2$ % и $36,7 \pm 8,9$ %, Q-ИМ — у $46,7 \pm 9,3$ % и $26,7 \pm 8,2$ % больных, соответственно. СД имел место в $60,0 \pm 9,1$ % и $50 \pm 9,3$ %, случаи повторного ИМ у $20,0 \pm 7,4$ % и $13,3 \pm 6,3$ % больных, соответственно. По частоте сопутствующих заболеваний гр. не различались.

Несмотря на сопоставимость основных клинικο-демографических данных, исходно пациенты II гр. характеризовались достоверно большей интенсивностью болевого синдрома при приступах стенокардии и хуже купируемого, что на фоне агрессивной терапии отмечается значимое уменьшение суммы баллов с $7,30 \pm 0,55$ % до $1,20 \pm 0,37$ %; в I гр. эти показатели составили $5,60 \pm 0,41$ % и $2,27 \pm 0,60$ %, соответственно. Исходно у обеих гр. болевой синдром с одинаковой частотой возникал при “минимальной ФН”, “после еды”, и “в покое”. На 10 сут. лечения в I гр. у 6 ($20,0 \pm 7,4$ %) больных после еды и у 2 ($6,7 \pm 4,6$ %) больных в покое сохранялись ангинозные боли в области сердца, в то же время во II гр. отсутствовали пациенты с возникновением болей “после еды” ($p=0,01$) и “в покое”, с уменьшением случаев возникновения боли при “минимальной ФН” на $23,3$ %.

При поступлении во II гр. у 22 ($73,3 \pm 8,2$ %) и 4 ($13,3 \pm 6,3$ %) больных отмечалась боль “средней” и “сильной” интенсивности, соответственно, которая на фоне агрессивной терапии купировалась, с перераспределением внутри категории “интенсивность болей” в сторону “слабые” (8 пациентов во II гр.), в то время как в I гр. у 6 больных ($20,0 \pm 7,4$ %) сохранялись боли “средней” интенсивности на 10 сут. пребывания в стационаре. По количеству приступов в течение суток гр. не различались. Изучение условий купирования болей показало, что на 10 сут. во II гр. отмечалось отсутствие случаев применения в/в НТГ и уменьшение/снижение частоты применения НТГ сублингвально ($p=0,04$).

Сравнительный анализ течения заболевания показал (рисунок 1), что во время госпитального периода в I гр. было 6 ($20,0 \pm 7,4$ %) случаев рецидива ИМ, во II гр. случаи ре-ИМ отсутствовали ($p=0,01$). По сохранению приступов стенокардии на 10 сут. в I и II гр. достоверные различия отсутствовали — $33,3 \pm 8,8$ % и $26,7 \pm 8,2$ %, соответственно, а также по суммарным показателям конечных точек (смерть+ре-ИМ+стенокардия) гр. не различались.

Таблица 1

Клинические характеристики пациентов в гр. исследования

	I гр.		II гр.		p
	n 30	%	n 30	%	
Средний возраст	61,0 ±8,2		62,8 ±8,8		нд
Мужчины	16	53,3±9,3	18	60,0±9,1	нд
Q-ОИМ передней стенки	14	46,7±9,3	8	26,7±8,2	нд
неQ-ОИМ передней стенки	8	26,7±8,2	11	36,7±8,9	нд
Q-ОИМ задней стенки	6	20,0±7,4	8	26,7±8,2	нд
неQ-ОИМ задней стенки	2	6,7±4,6	3	10,0±5,6	нд
Повторный ИМ	6	20,0±7,4	4	13,3±6,3	нд
СД	18	34,0±8,1	15	37±8,3	нд
ОСН I-II	4	13,3±6,3	0	0	нд
ОСН III-IV	6	20,0±7,4	4	13,3±6,3	нд

Примечание: нд — недостоверно.

Таблица 2 (I часть)

Характеристики РПС по шкале Военнова О.

		I гр. (стандарт)		II гр. (агрессивная)		p
		n=30	%	n=30	%	
Сутки возникновения РПС			3,17±0,25		3,79±0,44	
Условия возникновения ангинозных болей						
Мин ФН	исходно	14	46,7±9,3	15	50±9,3	нд
	10 сут.	2	6,7±4,6^^	8	26,7±8,2^	0,03
После еды	исходно	2	6,7±4,6	4	13,3±6,3	нд
	10 сут.	6	20,0±7,4	0	0	0,01
В покое	исходно	14	46,7±9,3	11	36,7±8,9	нд
	10 сут.	2	6,7±4,6^^	0	0^^	нд
Интенсивность болей						
Слабые	исходно	10	33,3±8,8	4	13,3±6,3	0,04
	10 сут.	4	13,3±6,3^	8	26,7±8,2	нд
Средние	исходно	12	40± 9,1	22	73,3±8,2	0,007
	10 сут.	6	20,0±7,4	0	0^^^	0,01
Сильные	исходно	8	26,7±8,2	4	13,3±6,3	нд
	10 сут.	0^	0	0	0	нд
Кратность приступов						
однократно	исходно	12	40± 9,1	15	50±9,3	нд
	10 сут.	8	26,7±8,2	8	26,7±8,2^	нд
До 3 раз	исходно	14	46,7±9,3	16	53,3±9,3	нд
	10 сут.	2	6,7±4,6^^	0	0^^^	нд
Более 3 раз	Исходно	4	13,3±6,3	3	10,0±5,6	нд
	10 сут.	0	0	0	0	нд

Примечание: ^ различия внутри гр. между исходными показателями и 10 сут. <0,05; ^^ различия внутри гр. между исходными показателями и 10 сут. <0,001; ^^^ различия внутри гр. между исходными показателями и 10 сут. <0,0001; нд — недостоверно.

За время наблюдения смертельные исходы, случаи острого нарушения мозгового кровообращения, транзиторных ишемических атак, а также побочные явления на фоне терапии статинами не наблюдались.

Обсуждение

Проблема ранней эффективности статинов при остром коронарном синдроме (ОКС) достаточно противоречива. Несмотря на то, что руководства по ведению больных с ОКС в настоящее время рекомендуют их прием с первых дней госпитализации,

однако четких доказательств клинической эффективности статинов при ОКС пока недостаточно или они спорны. Доказательной базой раннего применения статинов являются результаты исследований MIRACL (Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) [4], PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or atorvastatin Evaluation and Infection Therapy Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) [5] и A to Z (Aggrastat to Zocor) [6]. Исследование MIRACL представило первые доказательства выгоды начала ранней терапии ОКС статинами, (использовались

Таблица 2 (II часть)

Условия купирования приступов						
Спонтанное купирование	Исходно	10	33,3±8,8	4	13,3±6,3	0,04
	10 сут.	0	0 ^{^^}	4	13,3±6,3	нд
НТГ под язык	Исходно	12	40±9,1	18	60,0±9,1	нд
	10 сут.	10	33,3±8,8	4	13,3±6,3 ^{^^}	0,04
Ненаркотические анальгетики	Исходно	6	20,0±7,4	0	0	0,01
	10 сут.	0	0 [^]	0	0	нд
Наркотические	Исходно	0	0	0	0	нд
	10 сут.	0	0	0	0	нд
в/в инф НТГ	Исходно	0	0	8	26,7±8,2	0,002
	10 сут.	0	0	0	0 [^]	нд
Сумма баллов	Исходно		5,60±0,41		7,30±0,55	0,01
	10 сут.		2,27±0,60 ^{^^^}		1,20±0,37 ^{^^}	нд

Примечание: ^ различия внутри гр. между исходными показателями и 10 сут. <0,05; ^^ различия внутри гр. между исходными показателями и 10 сут. <0,001; ^^^ различия внутри гр. между исходными показателями и 10 сут. <0,0001; нд — недостоверно.

дозы аторвастатина 80 мг/сут.). В PROVE IT-TIMI 22 и A to Z положительные эффекты аторвастатина отмечались на 15 сут. после рандомизации и были значимыми к 30 сут. Результаты мета-анализов 13 исследований с участием 17,963 пациентов [7] показали, что раннее начало терапии статинами ассоциировалось с более низкой частотой смерти и сердечно-сосудистых событий в течение 2 лет наблюдения. Преимущество назначения статинами начиналось между 4 и 12 мес., становясь статистически значимыми к 12 мес. Полученные данные позволяют предполагать, что уже на ранних сроках ОКС (первые 10 сут.) можно получить положительные клинические эффекты. На фоне высоких доз симвастатина удалось уменьшить проявления РПС, что в итоге нашло отражение в уменьшении количества ре-ИМ. Естественно, не ожидали за такой короткий срок добиться снижения показателей летальности, тем не менее, появление достоверных различий по условиям возникновения и интенсивности приступов, в течение раннего периода ОКС по сравнению с гр., принимающей симвастатин в дозе 20 мг/сут., обнадеживает. Несмотря на то, что по сумме баллов достоверных различий не выявлено, но гр. агрессивной терапии, будучи исходно достоверно

тяжелее (5,60±0,41 баллов vs 7,30±0,55 баллов), через 10 сут. показала лучшие результаты — 2,27 и 1,2 балла, соответственно. Вопрос о механизме действия статинов при ОКС остается до конца не выясненным. Считают, что только снижение содержания ЛНП потенциально объясняет благоприятные эффекты [8]. Другие авторы связывают эффективность статинов с их плеiotропными эффектами. В настоящем исследовании не проводилось целенаправленного изучения этого вопроса, однако появление клинических различий уже через 10 сут. лечения позволяет предположить вероятность раннего плеiotропного влияния статинов на сосудистую стенку в большей степени, чем на липидный профиль.

Выводы

Терапия симвастатином в дозе 80 мг/сут. положительно влияет на клинические проявления РПС по сравнению с приемом 20 мг/сут.

Уже к 10 сут. терапии удается достичь снижения интенсивности приступов стенокардии и приступов малых напряжений.

Агрессивная терапия симвастатином позволяет уменьшить частоту развития ре-ИМ на госпитальном этапе.

Литература

- Чернов С.А., Чернов А.П. Нестабильная стенокардия (клиника, диагностика, лечение). РКЖ 1998; 4.
- Военнов О.В. Шкала вербальных оценок ангинозного болевого синдрома//VIII Всероссийский съезд анестезиологов-реаниматологов. Новгород 1999; 51-2.
- Военнов О.В. Анализ течения острого периода инфаркта миокарда и результатов применения актовегина у больных с систолической дисфункцией левого желудочка// Удостоверение на рационализаторское предложение N 891 от 24.01.2000 г.
- Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285: 1711-8.
- Cannon CP, McCabe CH, Belder R, et al. Design of the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy (PROVE IT)-TIMI 22 trial. Am J Cardiol 2002; 89: 860-1.
- de Lemos JA, Blazing MA. Early Intensive vs a Delayed Conservative Simvastatin Strategy in Patients With Acute Coronary Syndromes Phase Z of the A to Z Trial JAMA. 2004; 292: 1307-16.
- Hulten E, Jackson JL. The Effect of Early, Intensive Statin Therapy on Acute Coronary Syndrome A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Arch Intern Med 2006; 166: 1814-21.
- Aronow HD, Topol EJ, Roe MT, et al. Effect of lipid-lowering therapy on early mortality after acute coronary syndromes: an observational study. Lancet 2001; 357: 1063-8.

Поступила 20/04-2010

Эндотелиальная дисфункция и прогноз после интервенционных вмешательств у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертонией

М.В. Казак*, Н.А. Суховой, М.Г. Омеляненко, И.К. Томилова, Е.Л. Алексахина, В.Г. Плеханов¹, С.В. Романчук²

ГОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия Росздрава»; ¹ОГУЗ «Ивановская областная клиническая больница»; ²ОГУЗ «Ивановский областной кардиодиспансер». Иваново, Россия

Endothelial dysfunction and prognosis after coronary interventions in patients with coronary heart disease and arterial hypertension

M.V. Kazak*, N.A. Sukhovey, M.G. Omelyanenko, I.K. Tomilova, E.L. Aleksakhina, V.G. Plekhanov¹, S.V. Romanchuk²

Ivanovo State Medical Academy; ¹Ivanovo Region Clinical Hospital; ²Ivanovo Region Cardiology Dispanser. Ivanovo, Russia

Цель. Оценить влияние эндотелиальной дисфункции (ЭД) на прогноз после интервенционных вмешательств (ИВ) у пациентов с острыми и хроническими формами ишемической болезни сердца (ИБС) в сочетании с артериальной гипертонией (АГ).

Материал и методы. Обследованы 142 больных ИБС и 64 донора крови — контрольная группа (гр.) — ГК. I гр. — пациенты с хронической ИБС, перенесшие ИВ 5-8 лет назад; из них подгруппы А и Б — с благоприятным и неблагоприятным прогнозом после ИВ; II гр. — пациенты с хронической ИБС и консервативным лечением; III и IV гр. — пациенты с инфарктом миокарда (ИМ), с ИВ или консервативным лечением. Для оценки ЭД определяли сумму нитратов и нитритов (NOx), нитраты (NO₃⁻), цитруллин (LC), аргинин (LA), десквамированные эндотелиоциты (DE).

Результаты. Концентрации NO₃⁻, LA и DE или NOx, LC и DE в плазме сформировали один действующий фактор — интегральный показатель эндотелиальной дисфункции (ИПЭД). Показатели ЭД в I и II гр. не различались, ИПЭД приближался к 0. По сравнению с I гр. в IV гр. наблюдалось снижение NOx и LC и увеличение DE, ИПЭД резко снижался; в III гр. повышались NOx и LC, ИПЭД повышался. Исходно в подгруппе А vs подгруппы Б DE была ниже. Через 5-8 лет после ИВ в подгруппе А выявлялась повышенная продукция NO и меньшая DE. ИПЭД выявил достоверно более выраженную ЭД у пациентов подгруппы Б исходно и в последующем.

Заключение. Определен ИПЭД. У больных хронической ИБС вне зависимости от тактики лечения наблюдалась компенсированная ЭД. При ИМ происходила декомпенсация системы NO-эндотелий с быстрым восстановлением после ИВ. У пациентов с неблагоприятным прогнозом после ИВ ЭД была более выражена по сравнению с пациентами с благоприятным прогнозом.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония, эндотелиальная дисфункция, ангиопластика и стентирование коронарных артерий.

Aim. To assess the effects of endothelial dysfunction (ED) on the post-coronary intervention (CI) prognosis in patients with acute and chronic coronary heart disease (CHD) and arterial hypertension (AH).

Material and methods. In total, the study included 142 CHD patients and 64 blood donors (control group, CG). Group I included patients with chronic CHD, who underwent CI 5-8 years ago (sub-groups A and B included, respectively, patients with good and poor post-CI prognosis). Group II included patients with chronic CHD, treated conservatively. Group III and IV, respectively, included patients with myocardial infarction (MI), treated by CI or conservatively. ED assessment was performed, using the levels of nitrates and nitrites (NOx), nitrates only (NO₃⁻), citrulline (LC), arginine (LA), and desquamated endotheliocytes (DE).

©Коллектив авторов, 2011
e-mail: mvkazak@rambler.ru

[Казак М.В. — ассистент, аспирант кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней, Суховой Н.А. — ассистент кафедры, Омеляненко М.Г. — ассистент кафедры, Томилова И.К. — доцент кафедры общей и биоорганической химии, заведующая биохимической лабораторией, Алексахина Е.Л. — доцент кафедры общей и биоорганической химии, ¹Плеханов В.Г. — зам. главного врача по параклинической службе, заведующий Центром интервенционной кардиологии и кардиохирургии, ²Романчук С.В. — главный врач]

Results. Plasma concentrations of NO_3^- , LA, and DE, or NO_x , LC, and DE comprised one integral parameter of endothelial dysfunction (EDIP). In Groups I and II, EDIP levels were similar and close to 0. Compared to Group I, Group IV demonstrated a decrease in NO_x and LC, DE increase, and a substantial EDIP reduction. In Group III, NO_x and LC levels, as well as EDIP, were increased. At baseline, Group I subgroup A had lower DE levels than subgroup B. Five-eight years after CI, subgroup A demonstrated increased NO production and reduced endothelial desquamation. Based on EDIP values, subgroup B had significantly more pronounced ED, both at baseline and after CI.

Conclusion. A complex index EDIP was developed. In patients with chronic CHD, ED was compensated regardless of therapeutic strategy. In MI patients, decompensation of the NO-endothelium system was followed by its relatively fast post-CI recovery. Among individuals with poor post-CI prognosis, ED was manifested to a greater extent than in patients with good prognosis.

Key words: Coronary heart disease, arterial hypertension, endothelial dysfunction, angioplasty and coronary artery stenting.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ) прочно занимают ведущее место в структуре сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), являясь одной из основных причин утраты трудоспособности и смертности населения [9,12,15]. В многочисленных исследованиях было продемонстрировано, что наличие АГ существенно ухудшает прогноз жизни, в первую очередь за счет увеличения риска развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) и мозгового инсульта (МИ) [9,12].

Использование современных лекарственных средств улучшило результаты медикаментозной терапии ИБС. В то же время возможности консервативного лечения представляются достаточно ограниченными [15,20]. В настоящее время широко используемыми и высокоэффективными методами лечения ИБС стали интервенционные вмешательства (ИВ), такие как чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА) и стентирование коронарных артерий (КА) [15,20,28]. Несмотря на то, что технологии и методики ИВ постоянно совершенствуются, частота коронарных осложнений ЧТКА и стентирования остается примерно на одном уровне [15]. В настоящее время считают, что ИВ при стабильной ИБС значительно улучшают качество жизни, существенно не влияя на отдаленный прогноз. По данным исследования COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Guideline-driven drug Evaluation), ЧТКА как начальная стратегия у больных стабильной ИБС не снижает риск смерти или сердечно-сосудистых событий (ССС) [28]. Однако положительный эффект ИВ при острых формах ИБС не вызывает сомнения [20].

Исследования, проведенные за последние десятилетия, существенно изменили представление о роли эндотелия сосудов в развитии ССЗ [2,8,12,19]. Существует множество подтверждений того, что эндотелиальная дисфункция (ЭД) играет важную роль в развитии осложнений ИБС и АГ. Было установлено, что ЭД КА является предиктором прогрессирования заболевания и развития осложнений у пациентов с ИБС, а прогностическая значимость ЭД не зависит от традиционных факторов риска [19,29]. На большом контингенте больных ИБС в рамках исследования EUROPA (European trial on

Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) было продемонстрировано положительное значение медикаментозной коррекции ЭД для прогноза заболевания [21]. Была показана роль ЭД в развитии острого коронарного синдрома (ОКС) [10,11]. У пациентов с ишемическим МИ выявлено снижение суммарной концентрации нитратов и нитритов в плазме крови, нарушение системы гемостаза, эндотелий-зависимой вазодилатации [3,6]. Таким образом, ЭД может являться фактором, ухудшающим течение и прогноз ИБС и АГ.

Исследования, посвященные роли ЭД в патогенезе ССС у пациентов, перенесших ИВ, немногочисленны и касаются в основном ближайших осложнений. Не разработан системный подход к оценке ЭД у пациентов с ИБС. Не проводилось длительного динамического наблюдения за состоянием эндотелия и течением заболевания у пациентов с острыми и хроническими формами ИБС после ИВ. В литературе нет единого понимания эволюции ИБС после ИВ и осмысления роли ЭД в этом процессе.

Цель — оценить влияние ЭД на прогноз после ИВ у пациентов с острыми и хроническими формами ИБС в сочетании с АГ.

Материал и методы

Исследование проводили на базе ОГУЗ “Ивановской областной клинической больницы” за период 2001–2010 гг. После стационарного лечения больные наблюдались в поликлинике ОГУЗ “Областного кардиодиспансера”. Критерии отбора больных: установленный диагноз ИБС; наличие в анамнезе АГ; возраст больных < 59 лет. Критерии не включения: симптоматические АГ, злокачественные новообразования; заболевания внутренних органов в стадии декомпенсации; аутоиммунные и эндокринные заболевания; диффузные заболевания соединительной ткани; наличие в анамнезе органических заболеваний, травм головного мозга и эписиндрома.

Верификация диагноза у пациентов, включенных в исследование, была проведена на основании клинико-лабораторных и инструментальных данных с учетом соответствующих классификаций ИБС и АГ, а также результатов коронароангиографии. Дополнительно оценивалось функциональное состояние эндотелия. Все исследования по оцен-

Таблица 1

Показатели эндотелиальной функции у пациентов с острыми и хроническими формами ИБС в зависимости от консервативной или оперативной тактики ведения ($M \pm m$)

Показатель	I гр. (n=74)	II гр. (n=23)	III гр. (n=25)	IV гр. (n=20)	КГ (n=31)	p
NOx, мкмоль/л	189,9±9,6	192,0±10,1	215,3±9,8	164,2±10,8	204,47±8,1	p (K-I, II, III, IV) < 0,05 p (I-II) > 0,05 p (III-IV) < 0,05 p (I, II-III, IV) < 0,05 p (K-I, II, IV) < 0,05 p (K-III) > 0,05
LC, ммоль/л	4,53±0,48	4,63±0,56	5,12±0,48	3,90±0,42	5,80±0,45	p (I-II) > 0,05 p (III-IV) < 0,05 p (I, II-III, IV) < 0,05 p (K-I, II, III, IV) < 0,05 p (I-II) > 0,05
DE, кл.	7,7±0,9	7,5±1,1	9,3±0,8	12,4±1,1	3,16±0,7	p (III-IV) < 0,05 p (I, II-III) > 0,05 p (I, II-IV) < 0,05

Примечание: I гр. — пациенты с хроническими формами ИБС, перенесшие ИВ на протяжении предыдущих 5-8 лет; II гр. — пациенты с хроническими формами ИБС, получавшие только консервативную терапию; III гр. — пациенты с ИМ, перенесшие ИВ в первые сут. заболевания; IV гр. — пациенты с ИМ, получавшие только консервативную терапию; p — достоверность различий между гр.

Таблица 2

Исходное состояние эндотелиальной функции у пациентов с хроническими формами ИБС (I гр.), перенесших ИВ 5-8 лет назад, в зависимости от последующего течения заболевания ($M \pm m$)

Показатель	Подгруппа А (n=28)	Подгруппа Б (n=56)	ГК (n=33)	p
NO ₃ , ммоль/л	1,80±0,14	1,52±0,13	2,11±0,18	p (K-IA) < 0,05 p (K-IB) < 0,05 p (IA-IB) > 0,05
LA, мкмоль/л	1,90±0,17	1,56±0,16	5,69±0,17	p (K-IA) < 0,05 p (K-IB) < 0,05 p (IA-IB) > 0,05
DE, кл.	8,30±0,6	9,87±0,7	3,16±0,9	p (K-IA) < 0,05 p (K-IB) < 0,05 p (IA-IB) < 0,05

Примечание: подгруппа А — пациенты с благоприятным прогнозом; подгруппа Б — пациенты с неблагоприятным прогнозом после ИВ; p — достоверность различий между гр.

ке маркеров ЭД выполнялись в утренние часы, натощак, с исключением курения, употребления крепкого чая, кофе, чрезмерных физических нагрузок, приема всех лекарственных средств (ЛС). Для нитратов, β-адреноблокаторов, антагонистов кальция и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента свободный промежуток составлял ≥ 24 ч. Всем обследуемым объяснялась необходимость строгого соблюдения безнитратной диеты в течение 3 сут. до исследования [7,27]. Пациентам с ОИМ исследование маркеров ЭД проводили на 5 сут. заболевания.

На начальном этапе для оценки функционального состояния эндотелия определяли содержание нитрат-ионов (NO₃⁻), L-аргинина (LA) и десквамированных эндотелиоцитов (DE) в плазме крови пациентов. Для определения содержания NO₃⁻ в плазме, после предварительного осаждения белков сульфатом цинка, применяли потенциометрический метод [16]. В качестве электрода сравнения использовали хлор-серебряный электрод, индикаторный электрод — ионоселективный. Определение концентрации LA в плазме проводилось методом тонкослойной ионообменной хроматографии. Подсчет DE проводился по методу Hladovec J. [25].

В дальнейшем для оценки эндогенной продукции NO в плазме крови пациентов определялись суммарная концентрация нитрит- и нитрат-ионов (NOx) и L-цитруллин (LC). Для определения NOx предварительно плазма крови депротеинизировалась с помощью этанола, нитраты восстанавливались до нитритов в реакции с хлоридом ванадия. Содержание нитритов в плазме крови оценивалось по методике Грисса спектрофотометрически при длине волны 540 нм [7,26]. Для определения концентрации LC в плазме крови использован метод, основанный на реакции остатков LC с диацетилмоноксидом в присутствии разбавленной серной кислоты и хлористого железа. Оптическая плотность полученного окрашенного комплекса измерялась на спектрофотометре при длине волны 464 нм [14]. Сосудодвигательную функцию эндотелия оценивали с помощью ультразвука при выполнении пробы с реактивной гиперемией [21]. Диаметр плечевой артерии оценивали через 1 мин. после декомпрессии и в случае прироста показателя < 10 % относительно исходного значения или развития вазоконстрикции пробу считали положительной.

Таблица 3

Состояние эндотелиальной функции у пациентов с хроническими формами ИБС (I гр.) через 5-8 лет после ИВ в зависимости от течения заболевания (M±m)

Показатель	Подгруппа А (n=28)	Подгруппа Б (n=56)	ГК (n=33)	p
NOx, мкмоль/л	192,13±7,6	172,55±7,9	204,47±8,1	p (К-IA) < 0,05 p (К-IB) < 0,05 p (IA-IB) < 0,05
LC, ммоль/л	5,32±0,52	4,10±0,49	5,80±0,45	p (К-IA) > 0,05 p (К-IB) < 0,05 p (IA-IB) < 0,05
DE, кл.	6,65±0,7	8,22±0,8	3,16±0,7	p (К-IA) < 0,05 p (К-IB) < 0,05 p (IA-IB) < 0,05

Примечание: подгруппа А — пациенты с благоприятным прогнозом после интервенционного вмешательства; подгруппа Б — пациенты с неблагоприятным прогнозом после интервенционного вмешательства; p — достоверность различий между группами.

Исследование было сравнительным, нерандомизированным, этапным, проспективным, открытым. На первом этапе в 2001-2005 гг. были обследованы 250 пациентов с различными формами ИБС в сочетании с АГ. Для участия во втором этапе исследования были отобраны 96 пациентов, которым на первом этапе выполнялось ИВ. Откликнулись на приглашение принять участие в исследовании, и были обследованы повторно 74 пациента, которые и составили I группу (гр.) наблюдения.

На втором этапе (2008-2010 гг.) было проведено одномоментное, сравнительное исследование состояния эндотелиальной функции в зависимости от формы ИБС и тактики ведения пациентов. Для этого были выделены следующие гр. больных, статистически значимо не различавшиеся по полу и возрасту:

— гр. I — 74 пациента с хроническими формами ИБС в сочетании с АГ, перенесших ИВ на протяжении предыдущих 5-8 лет, средний возраст 54,7±1,2 лет (44-59 лет), среди них мужчин — 53 (72 %), женщин — 21 (28 %);

— гр. II — 23 пациента с хроническими формами ИБС в сочетании с АГ, получавших только консервативную терапию, средний возраст 57,8±1,8 лет (45-59 лет), среди них мужчин — 13 (57 %), женщин — 10 (43 %);

— гр. III — 25 пациентов с ОИМ на фоне АГ, перенесших ИВ в первые сутки заболевания, средний возраст 54,9±1,4 лет (42-59 лет), среди них мужчин — 17 (68 %), женщин — 8 (32 %);

— гр. IV — 20 пациентов с ОИМ на фоне АГ, получавших только консервативную терапию, средний возраст 56,8±1,4 лет (39-59 лет), среди них мужчин — 13 (65 %), женщин — 7 (35 %).

На третьем этапе для более детальной оценки эндотелиальной функции в динамике и ее влияния на отдаленный прогноз заболевания пациенты I гр. были разделены на две подгруппы в зависимости от последующего течения заболевания:

— подгруппа А — пациенты с благоприятным прогнозом (n=28), средний возраст 53,8±1,9 лет, у которых после ИВ за период наблюдения не отмечено развитие ССС: ИМ, госпитализация по поводу ОКС, повторное ИВ; стенокардия отсутствовала или была < II функционального класса (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов (что не ограничивало серьезно бытовую и социальную активность);

— подгруппа Б — пациенты с неблагоприятным прогнозом (n=46), средний возраст 55,6±2,1 лет, у которых

после ИВ за период наблюдения отмечено хотя бы одно ССС или рецидив стенокардии напряжения III-IV ФК.

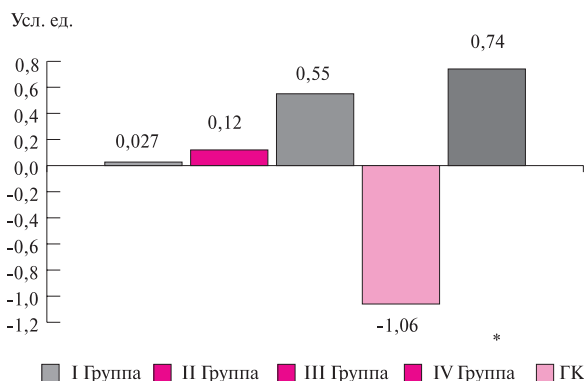
Гр. контроля (ГК) для определения нормативов показателей функции эндотелия, сопоставимую по полу и возрасту с обследованными пациентами, составили 64 практически здоровых донора.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась в пакете прикладных программ "Statistica — v.8.0 for Windows" с использованием описательной статистики, t-критерия Стьюдента, корреляционного и факторного анализов.

Результаты и обсуждение

Маркеры ЭД у пациентов I и II гр. статистически значимо не различались (таблица 1) и составили: концентрация NOx в плазме крови — 189,9±9,6 vs 192,0±10,1 мкмоль/л; концентрация LC — 4,53±0,48 vs 4,63±0,56 ммоль/л; число DE — 7,7±0,9 vs 7,5±1,1 клеток, соответственно, (p>0,05). У пациентов III гр. по сравнению с IV гр. оказались достоверно выше концентрация NOx и LC — 215,3±9,8 vs 164,2±10,8 мкмоль/л и 5,12±0,48 vs 3,9±0,42 ммоль/л, соответственно (p<0,05) и меньше число DE — 9,3±0,8 vs 12,4±1,1 клеток (p<0,05). При этом у пациентов III гр. по сравнению с I гр. наблюдалось достоверное повышение концентрации NOx и LC и статистически незначимое увеличение числа DE, а у пациентов IV гр., напротив, достоверное снижение концентрации NOx и LC и увеличение числа DE. Положительную пробу с реактивной гиперемией выявили у 82 % пациентов III гр. vs 58 % больных I гр. При этом, по сравнению с ГК, у всех пациентов с хроническими формами ИБС и ОИМ при консервативной терапии были достоверно снижены концентрации NOx и LC и повышено число DE. Только у пациентов с ОИМ на 5 сут. после ИВ было отмечено достоверное повышение продукции NO.

Таким образом, у пациентов с хроническими формами ИБС в сочетании с АГ, перенесших ИВ в анамнезе или получавших только консервативную терапию, показатели эндотелиальной функции не различались. У пациентов с ОИМ на 5 сут. после ИВ отмечено повышение продукции NO, однако сохранялась повышен-



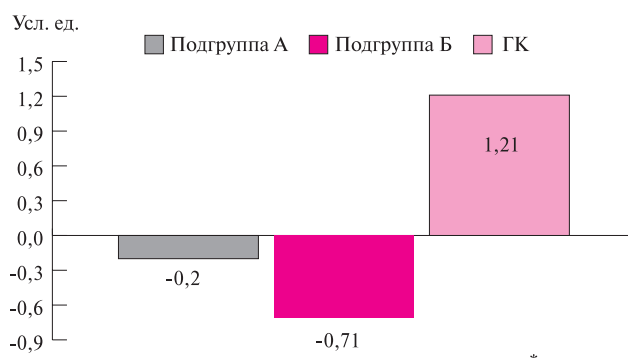
Примечание: ИПЭД — получен путем факторного анализа трех показателей: суммарная концентрация нитратов и нитритов, концентрация L-цитрулина и количество десквамированных эндотелиоцитов в плазме крови. I гр. — пациенты с хроническими формами ИБС, перенесшие ИВ на протяжении предыдущих 5–8 лет; II гр. — пациенты с хроническими формами ИБС, получавшие только консервативную терапию; III гр. — пациенты с ИМ, перенесшие ИМ в первые сут. заболевания; IV гр. — пациенты с ИМ, получавшие только консервативную терапию; * все различия достоверны, кроме различий между I и II гр.

Рис. 1 ИПЭД у пациентов с острыми и хроническими формами ИБС в зависимости от тактики ведения.

ная DE. Ранее было показано, что при ИВ функция эндотелия нарушается [10,11]. Вероятно, своевременное механическое восстановление кровотока в ИМ-связанной КА позволяет быстро восстановить эндотелиальную функцию. Возможно, это также обуславливает быструю положительную динамику на ЭКГ и клиническую динамику ОИМ. У пациентов с ОИМ, получавших консервативную терапию, наблюдалась выраженная ЭД в виде снижения продукции NO и значительного повышения DE, что следует учитывать при лечении этих пациентов.

В настоящее время существует множество методов оценки функционального состояния эндотелия. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса может оцениваться ангиографически и с помощью ультразвука в условиях реактивной гиперемии. В качестве косвенных показателей для оценки эндотелиальной функции рассматриваются различные субстанции, синтезируемые эндотелием, а также количество циркулирующих DE.

Традиционная диагностика ЭД сводится к определению отдельных ее маркеров. Однако следует подчеркнуть, что не существует маркеров, высоко специфичных для ЭД. Так, концентрация нитратов / нитритов в крови уменьшается при ЭД, но может увеличиваться при процессах воспаления, пониженной активности нитрит-редуктазных систем, при приеме ряда ЛС или пищевых продуктов. Концентрация LC отражает активность NO-синтаз, следовательно, уменьшается при ЭД и повышается при воспалительных процессах, однако не изменяется под влиянием диеты. DE усиливается при ЭД, турбулентности кровотока, ряде воспалительных заболеваниях, в т.ч. местных, а также при чрезмерной травматизации сосуда пункционной иглой.



Примечание: ИПЭД — получен путем факторного анализа трех показателей: концентрация нитратов, концентрация L-аргинина и количество десквамированных эндотелиоцитов в плазме крови. Подгруппа А — пациенты с благоприятным прогнозом после ИВ; подгруппа Б — пациенты с неблагоприятным прогнозом после ИВ; * все различия достоверны.

Рис. 2 ИПЭД у пациентов с хроническими формами ИБС (I гр.) на момент выполнения ИВ в зависимости от последующего течения заболевания.

Методы определения маркеров ЭД постоянно изменяются, что затрудняет сравнение результатов измерений, сделанных в разные периоды. Диагностическая чувствительность лабораторных методов часто оказывается недостаточно высокой, чтобы точно оценить состояние эндотелия и контролировать его в динамике.

Применение факторного анализа в целях диагностики явилось реализацией давно известного метода линейного преобразования факторного пространства для сокращения его размерности [1, 17, 18]. Установлено, что выделение и наблюдение за уровнем общих факторов в динамике дает возможность обнаружить минимальные изменения состояния объекта на ранних стадиях развития патологии и исключить влияние неспецифических факторов, а также может облегчить задачу сравнения измерений, сделанных разными методами [13].

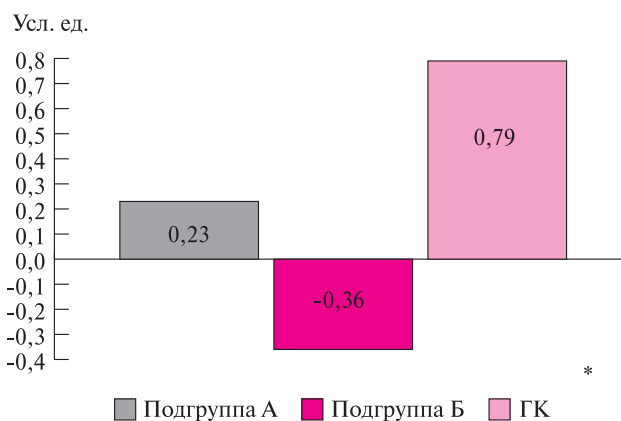
С помощью факторного анализа удалось найти показатель, достоверно отражающий функцию эндотелия в целом [4]. Концентрация NO_3^- , LA и число DE или суммарная концентрация NOx, содержание LC и число DE в плазме крови статистически достоверно формировали один действующий фактор, который мы определили как интегральный показатель ЭД (ИПЭД). Правомерность включения именно этих составляющих в ИПЭД можно объяснить следующими предпосылками: NO является важнейшим эндотелиальным медиатором, и его продукция при развитии патологического процесса нарушается в первую очередь; содержание LC и LA в плазме крови косвенно отражает активность NO-синтазы и подтверждает эндогенное происхождение NO; избыточная DE является конечным этапом нарушения функционирования эндотелия сосудов. Данный способ диагностики ЭД защищен патентом РФ [5].

Полученные данные (рисунок 1) показали, что у пациентов с хроническими формами ИБС в сочетании с АГ ИПЭД выходил за пределы полученного контрольного значения, приближаясь к 0, но все же оставался положительным. При развитии ОИМ этот показатель достоверно изменялся, причем разнонаправлено в зависимости от метода лечения: резко снижался и становился отрицательным при консервативной терапии и повышался почти до контрольного значения через 5 сут. после ИВ. Таким образом, интегральная оценка функции эндотелия показала, что у больных хронической ИБС наблюдалась ЭД, но она была компенсирована; тогда как у пациентов с ОИМ происходила декомпенсация системы NO-эндотелий с быстрым восстановлением после ИВ. Такие результаты дополняют концепцию о стадийности (компенсации и декомпенсации) ЭД, предложенную ранее [10,11].

Пациенты с ОИМ, перенесшие ИВ, в отличие от пациентов, получавших консервативную терапию, в обязательном порядке получали усиленную антиагрегантную терапию в виде комбинации клопидогрел + ацетилсалициловая кислота, что могло повлиять на состояние эндотелия. Для оценки возможного влияния клопидогрела на эндотелиальную функцию дополнительно было проведено определение маркеров ЭД у пациентов с ОИМ, получающих стандартную консервативную терапию + клопидогрел. Достоверных различий исследованных показателей у пациентов, получающих консервативную терапию +/- клопидогрел не выявлено: NOx $166,13 \pm 9,8$ vs $164,2 \pm 10,8$ мкмоль/л; Ц $4,0 \pm 0,48$ vs $3,9 \pm 0,42$ ммоль/л; ДЭ $11,0 \pm 0,8$ vs $12,4$ кл., соответственно ($p > 0,05$). Следовательно, меньшая выраженность ЭД у пациентов III гр. по сравнению с IV гр. не связана с применением клопидогрела.

Отдаленные результаты проведенного ИВ у обследованных пациентов оказались следующими. Из 74 пациентов I гр. у 28 (38 %) после ИВ за период наблюдения (5-8 лет) не произошло ни одного ССС. Из них 11 (15 %) пациентов вообще не отмечали симптомов коронарной недостаточности за весь период после ИВ. У 17 (23 %) больных отмечалось возобновление или сохранение стенокардии напряжения до I, реже II ФК, что не ограничивало серьезно их повседневную активность. Однако у 46 (62 %) пациентов за период наблюдения отмечались рецидивы стенокардии напряжения III-IV ФК или развитие ССС — ОКС или ИМ, в ряде случаев потребовавшие повторных ИВ. В 2 случаях зарегистрирован летальный исход (не включены в гр. наблюдения).

Детальная оценка эндотелиальной функции в динамике у пациентов I гр. выявила различия практически по всем исследованным показателям между подгруппами с благоприятным и неблагоприятным прогнозом (таблицы 2, 3). При этом различия наблюдались как при оценке исходного состояния эндотелия, так и в дальнейшем. У паци-



Примечание: ИПЭД — получен путем факторного анализа трех показателей: суммарная концентрация нитратов и нитритов, концентрация L-цитруллина и количество десквамированных эндотелиоцитов в плазме крови.

Подгруппа А — пациенты с благоприятным прогнозом после ИВ; подгруппа Б — пациенты с неблагоприятным прогнозом после ИВ; * все различия достоверны.

Рис. 3 ИПЭД у пациентов с хроническими формами ИБС (I гр.) через 5-8 лет после ИВ в зависимости от течения заболевания.

ентов подгруппы А исходно по сравнению с подгруппой Б была отмечена тенденция к повышению концентрации NO_3^- и LA в крови и достоверно была ниже DE. При последующем определении маркеров были выявлены достоверно повышенная продукция NO и меньшая DE у пациентов подгруппы А. ИПЭД выявил достоверно более выраженную ЭД у пациентов с неблагоприятным прогнозом как исходно, так и при последующем определении (рисунки 2, 3). Полученные данные позволяют судить о возможном влиянии ЭД на риск развития ССС в отдаленные сроки после ИВ и должны учитываться при лечении этих пациентов.

Заключение

Таким образом, выполненное исследование показало, что у пациентов с хроническими формами ИБС в сочетании с АГ, перенесших ИВ в анамнезе или получавших только консервативную терапию, состояние эндотелиальной функции значимо не различалось. У них выявлялась ЭД, но она была компенсирована. У пациентов с ОИМ на 5 сут. после ИВ повышалась продукция NO при сохранении незначительно повышенной DE, а ИПЭД приближался к контрольным значениям. У пациентов с ИМ, получавших консервативную терапию, наблюдалась выраженная ЭД в виде снижения продукции NO и повышения DE при значительном снижении интегрального показателя ЭД.

У пациентов с неблагоприятным прогнозом после ИВ ЭД была более выражена по сравнению с гр. пациентов с благоприятным прогнозом, что свидетельствует о возможном влиянии ЭД на риск развития ССС. Это может иметь определенное прогностическое значение и должно учитываться в лечении этих пациентов.

ИПЭД, рассчитанный с помощью факторного анализа на основании определения суммарной концентрации нитратов и нитритов, цитруллина (аргинина) и количества ДЕ в плазме крови, позволяет комплексно оценивать патологию функци-

онального состояния эндотелия у пациентов с ИБС для определения прогноза заболевания, оптимизации тактики ведения и контроля эффективности проводимого лечения.

Литература

1. Айвазян С.А., Бежаева Э.И., Староверов О.В. и др. Классификация многомерных наблюдений. М., 1974.
2. Гомазков О.А. Пептиды в кардиологии. Биохимия. Физиология. Патология. Информация. М., 2000.
3. Домашенко М.А. Дисфункция эндотелия при ишемических нарушениях мозгового кровообращения на фоне ИБС. Сердце 2006; 7: 376-8.
4. Казак М.В., Романенко Т.С., Омеляненко М.Г. и др. Состояние эндотелиальной функции и перекисного окисления липидов у пациентов с артериальной гипертензией и ее церебральными осложнениями. Кардиоваск тер профил 2009; 2: 28-32.
5. Казак М.В., Омеляненко М.Г., Романенко Т.С. Способ оценки функционального состояния эндотелия у больных артериальной гипертензией и ее церебральными осложнениями. Бюлл ФГУ "Федеральный институт промышленной собственности Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам" 2010; 3(5): 1231.
6. Малахов В.А., Завгородняя А.Н. Система оксида азота при церебральном ишемическом инсульте: некоторые патогенетические аспекты. Укр мед ж 2007; 2 (58): 97-100.
7. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови. Клини лаб диагн 2005; 5: 15-8.
8. Небиеридзе Д.В. Клиническое значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии. Системные гипертензии. Приложение к журн. Cons Med 2005; 07: 1.
9. Оганов Р.Г. Эпидемиология артериальной гипертензии в России и возможности профилактики. Тер архив 1997; 8: 66-9.
10. Омеляненко М.Г. Эндотелиальная дисфункция и ишемическая болезнь сердца у женщин молодого и среднего возраста. М., 2008.
11. Омеляненко М.Г., Суховой Н.А., Назаров СБ. и др. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST у лиц в возрасте до 55 лет. РКЖ 2003; 4: 36-40.
12. Руководство по артериальной гипертензии. Под ред. акад. Е.И. Чазова, проф. И.Е. Чазовой. М., 2005.
13. Рыбалко В.В. Параметрическое диагностирование энергетических объектов на основе факторного анализа в среде STATISTICA. Exponenta Pro 2004; 2 (6).
14. Савельев С.А. Чувствительный метод определения цитруллина для прижизненного мониторинга продукции оксида азота в ЦНС. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова 2005; 91; 9: 587-91.
15. Самко А.Н., Павлов Н.А. Коронарное стентирование. М 2001.
16. Снуг Д., Уэст Д. Основы аналитической химии. М 1979.
17. Факторный дискриминантный и кластерный анализ: Пер. с англ. Под ред. И. С. Енюкова. М 1989.
18. Харман Г. Современный факторный анализ. М 1972.
19. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Батрашов В.А. и др. Исследование дисфункции эндотелия у больных сердечно-сосудистой патологией. Ангиол сосуд хир 2009; 15 (2): 413-4.
20. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, et al. Comparison of Coronary Angioplasty with Fibrinolytic Therapy in Acute Myocardial Infarction. N Engl J Med 2003; 349(8): 733-42.
21. Ceconi C, Fox K, Remme W, et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: pertinent. Cardiovasc Res 2007; 73: 237-46.
22. Celermajer DS, Sorenson KE, Gooch VM, et al. Noninvasive detection of endothelial dys-function in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340: 1111-5.
23. Granger DL, Anstey NM, Miller WC, et al. Measuring nitric oxide production in human clinical studies. Methods Enzymol 1999; 301: 49-61.
24. Haefliger IO, Meyer P, Flammer J, et al. The vascular endothelium as a regulator of the ocular circulation: a new concept in ophthalmology? Surv Ophthalmol 1994; 39 (2): 123-32.
25. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions. Physiol Bohemoslov 1978; 27(2): 140-4.
26. Sugawara K, Yoshizawa Y, Tzeng S. Colorimetric determination of Citrulline residues in proteins. Analyt biochem 1998; 265: 92-6.
27. Miranda KM, Espey MG, Wink D. A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. Nitric oxide: biology and chemistry 2001; 5: 62-71.
28. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. Circulation 2008; 117: 1283-91.
29. Schachinger VMD, Britten MB, Zeither AM. Prognostic impact of coronary Vasodilator Dysfunction on Adverse Long-Term Outcome of Coronary Heart Disease. Circulation 2000; 101: 1899-906.

Поступила 20/04-2010

Фармакологическая коррекция индукции про- и противовоспалительных цитокинов и состояния системы энергетического обеспечения у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью

В.Е. Маликов^{1*}, М.А. Арзуманян¹, О.П. Донецкая²

¹НЦ сердечно-сосудистой хирургии им А.Н.Бакулева РАМН; ²Клиническая больница № 1 Управления делами Президента России. Москва, Россия

Pharmacological correction of pro- and anti-inflammatory cytokine induction and energy metabolism system state in patients with coronary heart disease and chronic heart failure

V.E. Malikov^{1*}, M.A. Arzumanyan¹, O.P. Donetskaya²

¹A.N. Bakoulev Centre of Cardiovascular Surgery, Russian Academy of Medical Sciences; Clinical Hospital No. 1, RF President's Administration. Moscow, Russia

Цель. Выявить взаимосвязь между выраженностью воспалительной реакции и формированием биоэнергетической недостаточности у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) со сниженной сократительной функцией, а также эффективность фармакологической коррекции этих нарушений.

Материал и методы. В контролируемое, рандомизированное исследование включены 92 больных ИБС (средняя продолжительность 5,4±4,8 лет), стенокардией напряжения и покоя, артериальной гипертензией 2-3 степеней с нарушениями ритма и проводимости различного генеза. Больным контрольной группы (ГК) проводили традиционное лечение, а больным основной (ОГ) дополнительно к традиционной терапии применен кардиотонический препарат с кардиопротекторной активностью — аденоцин, в течение 10-14 сут. В венозной крови проведено определение про- и противовоспалительных интерлейкинов, альдостерона, редокс-потенциала НАД/НАДН.

Результаты. Лечение аденоцином оказывает выраженное положительное влияние на симптомы хронической сердечной недостаточности, инициирует регресс ремоделирования сердца, повышает скорость циркулярного укорочения волокон миокарда, фракцию выброса и нормализует диастолическую функцию сердца. Улучшение внутрисердечной гемодинамики коррелирует с повышением редокс-потенциала НАД/НАДН плазмы. Суммарные соотношения про- и противовоспалительных цитокинов в ГК до и после лечения осталось без изменений и уменьшились в ~ 2 раза в ОГ.

Заключение. Регресс ремоделирования миокарда, запускаемый при включении аденоцина в комплексную терапию больных ИБС, осложненной ХСН и дисфункцией левого желудочка, ассоциируется со значительным улучшением геометрии сердца, повышением систолической и диастолической функции, восстановлением редокс-потенциала крови, купированием дезадаптации в системе иммунновоспалительных реакций организма.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, дисфункция левого желудочка, цитокины, редокс-потенциал, аденоцин.

Aim. To investigate the associations between the severity of inflammatory reaction and bio-energetic insufficiency development in patients with coronary heart disease (CHD) and reduced cardiac contractility; to assess the effectiveness of the pharmacological correction of these disturbances.

Material and methods. This randomised, controlled study included 92 CHD patients (mean CHD duration 5,4±4,8 years) with effort and rest angina, Stage II-III arterial hypertension, and cardiac arrhythmias and blocks of various aetiology. The control group (CG) received standard treatment, while the main group (MG) was also

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: leon@heart-house.ru;
galinasukoian@mail.ru

[¹Маликов В.Е. (*контактное лицо) — зав. отделом реабилитации больных ИБС, ¹Арзуманян М.А. — ст.н.с. отделения реабилитации больных ИБС, ²Донецкая О.П. — зав. отделением кардиологии].

administered a cardio-tonic and cardio-protective medication, adenocin, for 10-14 days. Venous blood levels of pro- and anti-inflammatory cytokines, aldosterone, and redox NAD/NADH potential were measured.

Results. Adenocin treatment was associated with an improvement in chronic heart failure (CHF) symptoms, cardiac remodelling regression, increased velocity of circular shortening of myocardial fibres, increased ejection fraction (EF), and normalised diastolic function. The improvement in intra-cardiac hemodynamics correlated with increased plasma NAD/NADH potential. In the CG, the summary ratios of pro- and anti-inflammatory cytokine levels did not change, while in the MG, they nearly halved after the treatment course.

Conclusion. Myocardial remodelling regression, induced by adding adenocin to the complex therapy of CHD patients with CHF and left ventricular dysfunction, was associated with improved cardiac geometry, systolic and diastolic function, increased redox potential, and reduced maladaptation of immune and inflammatory reactions.

Key words: Coronary heart disease, left ventricular dysfunction, cytokines, redox potential, adenocin.

Несмотря на успехи, достигнутые в медикаментозном лечении больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), прогноз жизни остается неблагоприятным. Однолетняя выживаемость пациентов этой категории составляет 79-86 %, а при тяжелой рефрактерной ХСН 50-70 % [7]. ХСН страдают > 15 млн. человек, и > 1 млн. новых случаев диагностируются ежегодно. Распространенность ХСН в европейской популяции достигает 2,0 %, в США — 2,2 %, в России — 6 % и значительно увеличивается с возрастом [1,3,7]. Дисфункция левого желудочка (ЛЖ) и формирование синдрома ХСН сегодня рассматривается не как изолированное, а как системное поражение сердца, в которое вовлечены различные, возникающие как адаптационные, а затем приводящие к дезадаптации нейрогормональных и воспалительных компенсаторных систем, механизмы [12]. Показано, что наряду с циркуляторными нарушениями, у больных с ХСН наблюдаются клинические симптомы, характерные для хронических воспалительных заболеваний и злокачественных новообразований, симптомы синдрома системного воспалительного ответа и ускорения апоптоза [1,4,5,12, 14,16,19]. При декомпенсации защитных и регуляторных систем — выделительной, детоксикационной (микросомального окисления, конъюгации), моноклеарно-макрофагальной, начинается накопление эндогенных токсинов в организме [8]. Вторичное воспаление и активация иммунной системы, по-видимому, представляют дополнительные “немодифицированные механизмы” поддержания и прогрессирования ХСН, которые должны учитываться при разработке рациональной терапии ХСН [1,3,12-14,17]. Цитокиновая и нейрогормональная модели патогенеза ХСН имеют много общих точек соприкосновения в локальных миокардиальных и системных периферических механизмах адаптации и дезадаптации миокарда к патологическим стимулам [1, 3-5].

Одновременно с классическими нейрогормонами при ХСН происходит гиперэкспрессия биологически активных веществ, называемых цитокинами, что вносит существенный вклад в развитие и прогрессирование СН, усиление синдрома кардиальной кахексии, анорексии и ряда биохимических нарушений: анемия, гипоальбуминемия, лейкопения, гипо-

холестеринемия; воспаления: увеличение СОЭ, фибриногена и острофазовых белков; эндотелиальной дисфункции (ЭД): повышение уровня вазоконстрикторных эндотелинов и нарушение синтеза NO [1,10,11,15,16]. Установлено, что гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов ассоциируется с нарушением функции левого желудочка (ЛЖ), с отеком легких и развитием кардиомиопатии (КМП) при различных заболеваниях человека [14,15,19]. Системный выброс цитокинов, катехоламинов, ангиотензина II (АТ II), простагландинов способствует формированию тканевого шунта со снижением перфузии [5,6,9]. Однако изучается обычно только один аспект проблемы (иммунологический, эндокринный) [16]. При этом концентрация фактора некроза опухоли (ФНО)- α коррелирует с функциональным классом (ФК) ХСН, а снижение концентрации данного маркера ассоциируется с улучшением клинического статуса больного.

Целью настоящей работы было выявление взаимосвязи между формированием биоэнергетической недостаточности и развитием воспаления у больных ИБС со сниженной сократительной функцией, а также эффективности фармакологической коррекции этих нарушений при проводимой терапии.

Материал и методы

Дизайн клинического исследования

В исследование включены 92 больных, отвечающих критериям включения (добровольное информированное согласие пациента и высокая готовность следовать предписаниям врача; нестабильное клиническое состояние, ишемическая болезнь сердца (ИБС) (средняя продолжительность $5,4 \pm 4,8$ лет), ранее перенесенный Q-ИМ (65 %), стенокардия напряжения (СтН) и покоя II-IV ФК по классификации Канадской ассоциации кардиологов (II ФК — у 10, III — у 24, IV — у 6 больных), артериальная гипертензия (АГ) 2-3 степени (ст.) — артериальное давление (АД) > 160/100 мм рт.ст., нарушение ритма и проводимости различного генеза, стабильное состояние на протяжении последних 3 мес., отсутствие острых респираторных заболеваний, обострений болезней желудочно-кишечного тракта. Среди обследованных 71 мужчина и 41 женщина, средний возраст которых $58,6 \pm 2,6$ лет. Среди больных, вошедших в исследование, было 54 (60 %) мужчины и 36 (40 %) женщин, средний возраст $50,6 \pm 7,3$ лет (30-60 лет). Группу (гр.) контроля (ГК) составили 11 практически здоровых лиц, не имевших клинических признаков острых и хронических заболеваний

Таблица 1

Динамика выраженности симптомов ХСН и показателей ремоделирования сердца у больных ИБС

Показатели:	ГК, n=45		ОГ, n=46	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Цианоз, +/-	43 + / 2-	44 + / 1 -	44 + / 1 -	7 + / 37 -
Одышка	3,8±0,2	2,6±0,2*	3,9±0,2	1,2±0,2
Хрипы	2,6±0,2	2,1±0,1*	2,8±0,1	0,8±0,1
Отеки	2,5±0,2	2,2±0,3	2,7±0,3	0,7±0,3***##
Печень (+1см +1балл)	4,5±0,6	2,3 ± 0,2**	4,9 ± 0,5	0,9 ± 0,4***
ЧСС, уд/мин	103±14	90 ± 9	110 ± 11	79 ± 8*
Общая сумма баллов	14,5±0,6	9,8 ± 0,4**	15,5 ± 0,4	4,0 ± 0,4***##
ФК стенокардии	3,2±0,3	2,6 ± 0,2*	3,6 ± 0,2	1,6 ± 0,2***##
ФК ХСН	3,25±0,15	2,70 ± 0,20*	3,32±0,12	2,2±0,2***
ЛП, мм	40,9±1,7	41,0±2,7	47,9±1,5	44,8±1,8
КДР, мм	72,8±1,5	69,9±1,6	76,8±1,7	65,2±1,4*
КСР, мм	60,4±1,3	61,5±1,8	64,0±1,2	51,3±1,4*
ФВ, %	29,4±1,3	30,9±1,6*	26,3±1,1	39,7±1,4**
ТМЖП/ТЗС, мм	0,90±0,02	0,88±0,08	0,82±0,08	1,01±0,07#
2Н/D	0,23±0,03	0,24±0,02	0,22±0,02	0,29±0,02#
Скорость циркулярного укорочения волокон миокарда, Vcf, с-1	0,63±0,03	0,68±0,04	0,61±0,03	0,89 ± 0,04***#

Примечание: Балльная оценка симптомов ХСН учитывает выраженность одышки (ортопноэ — учащенное дыхание 5-1 балл, степень застоя в малом круге кровообращения, документируемое рентгенологически и аскультативно (влажные хрипы по всем полям — единичные хрипы в нижних отделах, 3-1 балл), и в большом круге — отеки (полостные отеки и жидкость в полостях — пастозность голени, 3-1 балл), увеличение размеров печени, +1см — 1 балл). ТМЖП — толщина межпредсердной перегородки, ТЗС — толщина задней стенки. Сравнение различий средних: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ по сравнению с ГК, # — до и после лечения.

любой природы: 6 мужчин и 5 женщин, средний возраст $43,7 \pm 7,2$ лет.

Критериями исключения служили: невозможность или нежелание дать добровольное информированное согласие на участие в исследовании или нарушение его протокола; протеинурическая стадия диабетической нефропатии, пролиферативная ретинопатия, синдром диабетической стопы; симптоматическая АГ, злокачественная и рефрактерная АГ, АГ 3 ст.; нестабильная стенокардия, ИМ или острое нарушение мозгового кровообращения в предшествующие 2 мес., систолическое АД < 100 мм рт.ст., перенесенное в ближайшие 6 мес. оперативное вмешательство, аутоиммунные и онкологические заболевания; острые и хронические болезни печени инфекционного, токсического, аутоиммунного генеза; хроническая обструктивная болезнь легких, дыхательная недостаточность; хроническая почечная недостаточность; беременные и кормящие женщины; прием оральных контрацептивов; индивидуальная непереносимость назначенных для терапии препаратов. Критерии выхода больных из исследования: отказ от сотрудничества (решение пациента прекратить свое участие в исследовании); появление в процессе исследования критериев исключения.

На всех больных заполнялась индивидуальная регистрационная карта, содержащая паспортную часть, жалобы, данные анамнеза, результаты физикальных и лабораторно-инструментальных исследований: общее клиническое обследование больного включало клиническую оценку состояния (сбор жалоб, анамнеза, физикальное исследование), общий анализ крови и мочи, определение показателей биохимического анализа крови: мочевины, креатинина, аспаратаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), креатинфосфокиназа (КФК), глюкоза, липиды; электрокардиография (ЭКГ) покоя в 12 отведениях, нагруз-

очное ЭКГ-тестирование, эхокардиография (ЭхоКГ) в М-и В-модальном режимах и цветным доплером проводились с целью верификации диагноза ИБС на этапе отбора пациентов для исследования. Все больные были рандомизированы в случайном порядке на 2 гр. в зависимости от проводимой терапии. Больным ГК проводили традиционное лечение, а больным основной гр. (ОГ) дополнительно к традиционной терапии применен кардиотонический препарат аденоцин (adenocinum), обладающий кардиопротекторной, антигипоксической и антиокислительной активностями в дозе 2 ампулы внутривенно капельно в 70 мл физиологического раствора и одна ампула, растворенная в 2 мл воды для инъекций внутримышечно через 8 ч после инфузии в течение 10 сут.

Венозную кровь из локтевой вены забирали по стандартной методике утром натощак, не ранее, чем через 12 ч после последнего приема пищи. Определение воспалительного статуса включало измерение содержания С-реактивного белка (СРБ), провоспалительных интерлейкинов (Ил-6 и Ил-1 β), ФНО- α и противовоспалительного Ил-10, проведенное с использованием метода ELISA тест-системой “BioSource International”, сосудистой молекулы адгезии (VCAM-1c) с использованием высокочувствительных методов иммуноферментного анализа, а также фибриногена (ФБ), липидного профиля (ЛП), креатинина (Кр) и СРБ описано в [1,3,5]. Исследование концентрации альдостерона — иммуноферментным методом (“Aldosterone EIA-KIT” производства “DSL-10-8600 Active”, США). Состояние системы энергетического обеспечения оценивали по уровню редокс-потенциала (НАД/НАДН) в плазме крови и отношению лактат/пируват [3].

При статистической обработке результатов использовали Statistica 6.0, достоверность различий средних определяли по t -критерию Стьюдента.

Таблица 2

Показатели воспалительного статуса у больных ИБС со сниженной функцией левого желудочка

Показатели:	ГК, n=46		ОГ, n=46	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Кр, мкмоль/л	97±10	86±8	107±10	80±8*
Альдостерон,	287±24	261±21	334±31	149±14***#
Лактат/пируват	376±69	330±32	492±67	218±46*#
НАД/НАДН	0,49±0,05	0,47±0,03	0,48±0,04	0,74±0,05***#
VCAM-1с, нг/мл	567±62	410±32*	598±32	278±28***#
СРБ, мг/дл	3,45±0,62	3,07±0,54	4,25±0,56	2,14±0,32***#
ФБ (г/л)	3,47±0,65	3,24±0,12	3,97±0,73	2,10±0,12*#
ФНО-α, пг/мл	44,5±4,6	48,2±3,1	49,8±2,7	32,1±2,0*
Ил-6, пг/мл	16,9±1,8	18,8±1,7	18,5±1,2	12,5±1,1***#
Ил-1β, пг/мл	8,0±0,7	6,6±0,6*	8,7±0,9	4,5±0,5***#
Ил-10, пг/мл	9,0±0,8	9,6±0,6	8,7±0,9	11,5±1,1*#

Примечание: сравнение различий средних: * — $p<0,05$, ** — $p<0,01$, *** — $p<0,001$ по сравнению с ГК, # — до и после лечения.

Результаты и обсуждение

ГК и ОГ по демографическим показателям, данным анамнеза, нозологическим формам и тяжести заболевания, доклиническому лечению, результатам объективного осмотра и клинико-лабораторным показателям, ФК ХСН и фракции выброса (ФВ) были равнозначными. У пациентов ГК и ОГ при поступлении в клинику в связи с усилением дисфункции ЛЖ общая выраженность симптомов составляла 14,5±0,6 и 15,5±0,4 баллов, наблюдались выраженная ст. тяжести одышки и застойных явлений в большом и малом кругах кровообращения (таблица 1). Резкое повышение лактата в крови указывало на развитие лактоацидоза, нарушение активности не только аэробного, но и анаэробного гликолиза.

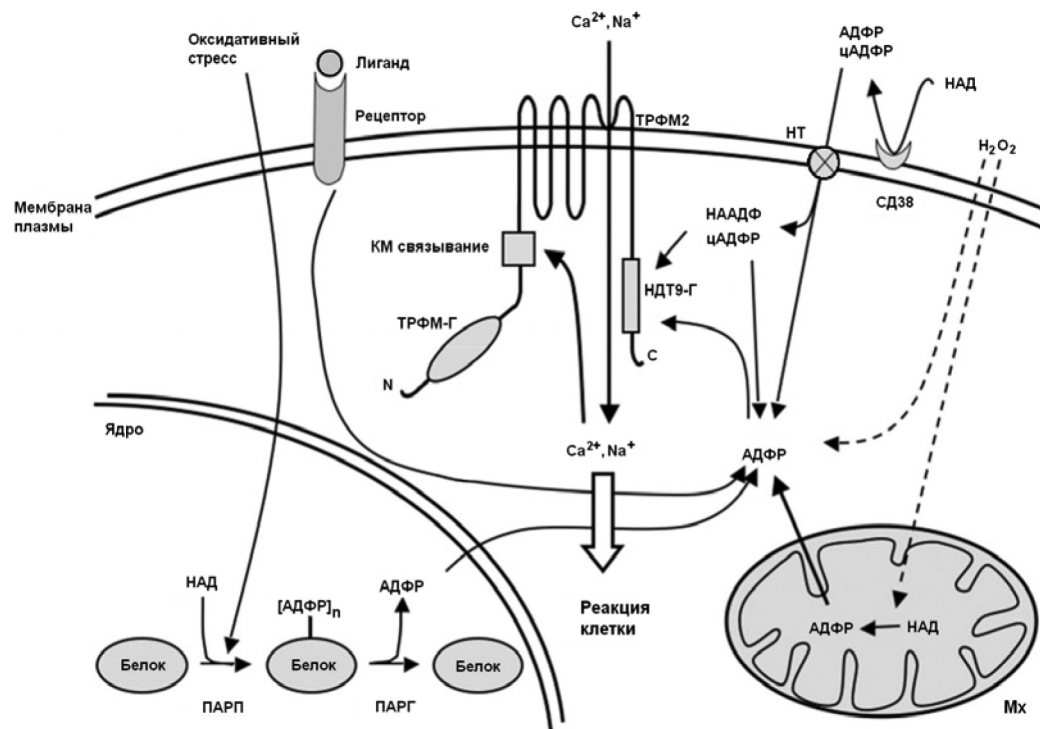
Проведение курса стандартной терапии в ГК ведет к урежению частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 13 %, которое в 24 % случаях сопровождается развитием гликозидной интоксикации, что требует уменьшения дозы сердечных гликозидов (СГ) и даже их отмены. Одновременно с урежением ЧСС происходит уменьшение выраженности одышки на 32 %, застойных явлений в малом круге кровообращения на 12 %, в большом — отеков на 19 % и размеров печени на 47 %. В результате средний ФК СН уменьшается на 17 %, однако это улучшение клинического состояния не сопровождается сколько-нибудь существенным изменением конечно-диастолического и конечно-систолического размеров (КДР и КСР), скорости циркулярного укорочения волокна, ФВ (увеличивается всего на 1,2 %, и этот сдвиг недостоверен), и, судя по отношению V_e/V_a , расслабления миокарда.

Проведение короткого курса (10-14 сут.) лечения кардиопротекторным препаратом аденоцином, содержащим СГ β-ацетилдигоксин, и обладающим положительным инотропным действием и нормализующим биоэнергетические процессы в миокарде, ткани печени и мозга [3] у больных ИБС ведет к более выраженному, чем в ГК, урежению ЧСС на 28 % и ни в одном случае никаких признаков интоксикации

СГ не развивается. Лечение аденоцином способствует уменьшению глубины ST-сегмента и/или зубца Т.

Выраженность одышки под воздействием аденоцина уменьшается на 69 %, застойных явлений в малом круге кровообращения на 72 %, в большом — отеков на 74 % и размеров печени на 82 %. В результате средний ФК ХСН по NYHA уменьшался на 66 %. При этом происходит быстрое, выраженное, положительное влияние на симптомы ХСН и показатели центральной гемодинамики (таблица 1). В результате ни один больной не остается в исходном ФК ХСН, а средний ФК уменьшается на 38 % (до 1,56±0,15). ФВ под воздействием аденоцина увеличивается на 13 % и сопровождается повышением скорости укорочения циркуляторных волокон миокарда на 44 %, снижением среднего давления в легочной артерии (ЛА) на 40 % (до верхней границы нормальной величины) и общего периферического сопротивления (ОПСС) на 30 %.

Терапия аденоцином оказывает не только более быстрое и выраженное влияние на симптомы ХСН, но и инициирует регрессию ремоделирования миокарда — существенно уменьшается КСР и постнагрузка на ЛЖ, повышается скорость циркулярного укорочения волокон миокарда, ФВ (таблица 1). Эти результаты полностью совпадают с данными, полученными в многоцентровых исследованиях RADIANCE (Randomised Assessment of the effect of Digoxin on Inhibitors of Angiotensin — Converting Enzyme) и PROVED (Prospective Randomized Study of Ventricular failure and Efficacy of Digoxin), в которых было показано, что в случае включения в комбинацию ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), β-адреноблокаторов (β-АБ) и диуретиков (Д), СГ, удается существенно улучшить клиническую картину и повысить, однако всего в пределах до 6 %, ФВ ЛЖ. В основе улучшения диастолической функции в случае применения аденоцина лежит устранение биоэнергетической недостаточности [1-3], значительное улучшение эндотелиальной дисфункции [1] и, как



Примечание: В Т- и В-лимфоцитах есть АТФ-чувствительный пуриновый рецептор P2X7, который АТФ и НАД-зависимым образом регулирует выход фосфатидилсерина, CD62L и гибель клетки [4-5,9-10,13,14,18-20]. P2X7 экспрессируется в клетках с антигенами, включая дендритные клетки и макрофаги, в которых он медирует высвобождения секретируемых неклассическим путем Ил-1 β и Ил-18 [5,11-15], и обеспечивает фагосомно-лизосомную функцию [5]. Более того, чувствительность к НАД зависит от активационного статуса лимфоцитов, а уровень ответа на НАД является одним из ключевых механизмов в запуске апоптоза [13, 15]. ПАРП — поли-(АДФ-рибозы) полимеразы 1, КМ — кальмодулин, Р — пуриновый рецептор.

Рис. 1. НАД и АТФ зависимые, медируемые рецепторными системами сигнальные пути, модулирующие действие вторичных мессенджеров Ca^{2+} в кардиомиоците [10].

следствие, снижение жесткости миокарда, улучшение сократительной способности миокарда, насосной функции сердца, о чем свидетельствует увеличение скорости циркулярного укорочения миокардиальных волокон (V_{cf}) и ФВ, снижение ЧСС (таблица 1). Ни один больной в ОГ на фоне лечения аденоцином не остался во II ФК ХСН, существенно повысилась толерантность к физической нагрузке. Антиишемическое действие аденоцина распространяется не только на миокард, но и на другие ткани, что позволяет при лечении аденоцином снижать дозы антигипертензивных (АГП) и диуретических (Д) препаратов и получать необходимый диуретический эффект, не нарушая электролитный баланс. Это особенно важно при сахарном диабете (СД) и почечной недостаточности (ПН). Показано, что под воздействием аденоцина происходит достоверное снижение уровня Кр и альдостерона, что указывает на нормализацию выделительной функции почек.

Установлено повышение уровня ФНО- α , СРБ, ФВ в сыворотке крови в ОГ при сравнении с таковыми значениями в ГК ($p < 0,001$, $p = 0,003$, $p = 0,02$, $p < 0,001$ для ФНО- α , СРБ и ФГ, соответственно) (таблица 2). Содержание Ил-10 и провоспалительных цитокинов, Ил-6, и содержание ФНО- α , в ГК не отличались

от показателей до лечения, а содержание Ил-1 β снизилось на 15 %. В ОГ содержание провоспалительных цитокинов снизилось на 35,5 %, 32,4 % и 48 % в случае ФНО- α , Ил-6 и Ил-1 β , соответственно (таблица 2). При этом содержание Ил-10, продуцируемого моноцитами, макрофагами и лимфоцитами, наоборот, увеличилось на 25 %. Суммарные соотношения про- и противовоспалительных цитокинов в ГК до и после лечения составило 69,4: 9,0=7,7 и 73,6: 9,6=7,7, а в ОГ — 77: 8,7= 8,8 и 49,1: 11,5=4,3.

Провоспалительные реакции с реализацией воспалительного ответа в ГК на фоне традиционной терапии остаются более выраженными, провоспалительный фон высокий, что косвенно указывает на перманентность воспалительного процесса у больных ИБС с выраженной дисфункцией ЛЖ. В ОГ под воздействием аденоцина практически нормализуется суммарное соотношение про- и противовоспалительных цитокинов, что свидетельствует о купировании персистирования воспалительного процесса. Таким образом, терапия аденоцином оказывает благоприятный эффект на воспалительный статус и купирует развитие биоэнергетической недостаточности, что делает применение этого препарата для терапии дисфункции ЛЖ при ИБС патогенетически обоснованным и вклю-

чает его способность ингибировать иммунновоспалительные реакции, снижать экспрессию провоспалительных цитокинов, существенно снижая уровень Ил-1 β , Ил-6 и VCAM-1с, оказывать на эндотелий протективное действие (таблица 2).

Впервые обнаружены корреляционная взаимосвязь между ростом показателей воспалительного статуса и снижением редокс-потенциала НАД/НАДН, и отсутствием достоверной взаимосвязи между отношением лактат/пируват с одной стороны, и уровнем ФНО- α ($R=0,25$, $p=0,03$), СРБ ($R=0,44$, $p<0,001$), ФБ ($R=0,25$, $p=0,04$) с другой у больных ИБС. Выявлено наличие достоверной связи между НАД/НАДН и содержанием СРБ ($R=0,53$, $p<0,01$). Установлена достоверная прямая корреляция между ФНО- α и НАД/НАДН ($r=0,81$, $p=0,001$) и в сыворотке крови обследованных пациентов, что косвенно позволяет судить о возможной противовоспалительной роли повышения редокс-потенциала клетки [21-23]. Полученные данные, позволяют

сделать вывод о том, что регрессия ремоделирования миокарда, индуцируемая включением аденоцина в комплексную терапию ХСН III-IV ФК по НУНА с дисфункцией ЛЖ, ассоциируется с обратимыми изменениями в иммунновоспалительном статусе и проявляется в снижении активации синтеза провоспалительных цитокинов и экспрессии молекул межклеточной адгезии, биоэнергетической недостаточности и гиперобразованием свободных радикалов, контролируемая уровнем редокс-потенциала НАД/НАДН (рисунок 1). Включение в терапию ХСН, обусловленной ИБС (перенесенном ИМ), аденоцина ведет к значительному улучшению клинического статуса и повышению толерантности к физической нагрузке, позволяет купировать дезадаптацию в системе иммунновоспалительных реакций организма, развитие их резистентности к медикаментозному воздействию, восстанавливать редокс-потенциал клетки и тем самым улучшать функцию почек и мозга.

Литература

- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Лечение сердечной недостаточности в XXI веке: достижения, вопросы и уроки доказательной медицины. Кардиология 2008; 2: 6-16.
- Бокерия Л.А., Маликов В.Е., Арзуманян Е.А. и др. Рациональная фармакоррекция синдрома системного воспалительного ответа у больных со сниженной сократительной функцией сердца. Бюлл. Сердечно-сосудистой хирургии. Гематология 2008; 2: 45-53.
- Оганов Р.Г. Развитие профилактической кардиологии в России. Кардиоваск тер профил 2004; 3: 10-4.
- Сукоян Г.В., Галенко-Ярошевский В.П., Петров Ю.М. Ишемическая болезнь сердца: стратегия фармакологического вторжения и коррекция метаболизм миокарда. В кн. Ишемическая болезнь сердца. Под ред. Галенко-Ярошевского П.А., Москва "Медицина" 2007; 310-63.
- Сукоян Г.В., Антелава Н.А. Рациональная фармакотерапия синдрома системного воспалительного ответа при тяжелой недостаточности сердца в эксперименте. Бюлл экспер биол 2009; 4: 411-4.
- Татенкулова С.Н., Мареев В.Ю., Зыков К.А., Беленков Ю.Н. Роль гуморальных воспалительных факторов в патогенезе ишемической болезни сердца. Кардиология 2009; 1: 4-8.
- Aller MA, Arias JL, Nava MP, Arias J. Posttraumatic inflammation is a complex response based on the pathological expression of the nervous, immune, and endocrine functional systems. Exp Biol Med 2004; 229: 170-81.
- Apostolakis St, Lip GYH, Shantsila E. Monocytes in heart failure: relationship to a deteriorating immune overreaction or a desperate attempt for tissue repair? Cardiovascular Research 2010; 85: 649-60.
- Belenky P, Bogan KL, Brenner C. NAD⁺ metabolism in health and disease. Trends Biochem Sci 2007; 32: 12-9.
- Chini EN. CD38 as a regulator of cellular NAD; a novel potential pharmacological target for metabolic condition. Current Pharmaceutical Design 2009; 16: 57-63.
- Erekowitz JA, Kaul P, Bakal AJ, et al. Trends in heart failure: has the incident diagnosis of heart failure shifted from the hospital to the emergency department and outpatient clinics? Eur Heart Failure 2011; 13: 142-7.
- Frantz S, Bauersachs J, Ertl G. Post-infarct remodelling: contribution of wound healing and inflammation. Cardiovasc Res 2009; 81: 474-81.
- Fliegert R, Gasser A, Gusei AH. Regulation of calcium signalling by adenine-based second messengers. Biochemical Society Transactions 2007; 3: 109-14.
- Houtkooper RH, Canto C, Wanders RJ, Anwers J. The secret life of NAD: an old metabolite controlling new metabolic signaling pathways. Endocrine Rev 2009; 12: 26-40.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association 2009. Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis Management of Heart Failure in Adults. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. 2009. JACC 2009; 53: e1-90.
- Gall M, Van Gool F, Rongvaux A, et al. The Nicotinamide Phosphoribosyltransferase: A Molecular Link between Metabolism, Inflammation, and Cancer. Cancer Res., 2010; 70: 8 — 11.
- Landmesser Ulf, Wollert KC, Drexler H. Potential novel pharmacological therapies for myocardial remodeling. Cardiovascular Res 2009; 81: 519-27.
- Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, et al. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. JAMA 2001; 286: 2107-13.
- McKee MG, Morevec CS. Biofeedback in the treatment of heart failure. Cleveland Clinic J Medicine 2010; 77(3): S56-9.
- Park J-H, Kim S-Y, Jang KY. Inhibition of ADP-ribosyl cyclase attenuates angiotensin II-induced cardiac hypertrophy. Cardiovascular Research 2009; 81: 582-91.
- Pollak N, D Olle C, Ziegler M. The power to reduce: pyridine nucleotides — small molecules with a multitude of functions. Biochem J 2007; 402: 205-18.
- Xia W, Wang Z, Wang Q, et al. Roles of NAD⁺/NADH and NADP⁺ / NADPH in Cell Death. Curr Pharmac Design 2009; 15: 12-9.
- Yang H, Yang T, Baur JA, et al. Nutrient-sensitive mitochondrial NAD⁺ levels dictate cell survival. Cell 2007; 130: 1095-107.
- Ying W. NAD⁺ and NADH in cellular functions and cell death. Front Biosci 2006; 11: 3129-48.

Поступила 29/03-2011

Новые организационные подходы оказания медицинской помощи при остром коронарном синдроме

Л.С. Барбараш^{1,2}, О.В. Коваленко², В.Ю. Херасков², Г.В. Моисеенков¹, Д.В. Крючков¹, Г.В. Артамонова^{1*}

¹Учреждение РАМН «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН»; ²МУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер». Кемерово, Россия

New organisational strategies in acute coronary syndrome management

L.S. Barbarash^{1,2}, O.V. Kovalenko², V.Yu. Kheraskov², G.V. Moiseenkov¹, D.V. Kruchkov¹, G.V. Artamonova^{1*}

¹Research Institute of Complex Cardiovascular Problems, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences; ²Kemerovo Cardiology Dispanser. Kemerovo, Russia

Цель. Оценить результативность новых клинко-организационных подходов в специализированной помощи пациентам с острым коронарным синдромом (ОКС) в крупном промышленном городе.

Материал и методы. Объект исследования — система оказания специализированной медицинской помощи пациентам с ОКС в г. Кемерово, база исследования — Кузбасский кардиологический центр. Период исследования 2004–2008 гг., объем исследования — 16752 пациента с ОКС.

Результаты. За исследуемый период объем экстренных эндоваскулярных вмешательств при ОКС возрос в 16,8 раз. Снижилось время от поступления в стационар до проведения чрескожных коронарных вмешательств с 95 мин до 60 мин. Расхождение диагноза ОКС среди госпитализированных в стационар не более 9%. Госпитальная летальность от ИМ снизилась с 11,1% до 9,7% ($p \leq 0,05$).

Заключение. Оказание помощи при ОКС предусматривает раннюю госпитализацию больных с подозрением на ОКС в специализированный стационар; применение высокотехнологичных кардиохирургических вмешательств в экстренном порядке; многоэтапный подход инвазивного и консервативного вмешательства в зависимости от степени риска неблагоприятного исхода, начиная с этапа приемного отделения специализированного центра.

Ключевые слова: болезни системы кровообращения, организации кардиологической помощи, острый коронарный синдром.

Aim. To assess the effectiveness of the new clinical and organisational strategies for specialised treatment of patients with acute coronary syndrome (ACS) — residents of a large industrial city.

Material and methods. The object of the study was the system of specialised medical treatment of ACS patients in Kemerovo City. The study venue was the Kuznetsk Basin Cardiology Centre. The study period was 2004–2008, with 16752 ACS patients included.

Results. Over the study period, the rates of urgent endovascular interventions increased by 16,8 times. The average time from admission to percutaneous coronary intervention decreased from 95 to 60 minutes. The inconsistencies in ACS diagnosis were registered in less than 9 % of the hospitalised patients. In-hospital case fatality among myocardial infarction patients decreased from 11,1 % to 9,7 % ($p \leq 0,05$).

Conclusion. The adequate ACS management requires early admission of the patients with possible ACS to a specialised hospital; urgent cardiosurgery interventions in ACS individuals; and multi-level, risk-stratified strategies of invasive and conservative treatment, starting from the moment of admission to the specialised hospital.

Key words: Cardiovascular disease, cardiac healthcare organisation, acute coronary syndrome.

© Коллектив авторов, 2011

e-mail: artamonova@cardio.kem.ru

Тел./факс: (384-2) 64-45-73, +7-903-907-01-53

[^{1,2}Барбараш Л.С. — ¹директор, ²главный врач, ²Коваленко О.В. — заместитель главного врача, ²Херасков В.Ю. — заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, ¹Моисеенков Г.В. — главный врач, ¹Крючков Д.В. — младший научный сотрудник лаборатории моделирования управленческих технологий, ¹Артамонова Г.В. (*контактное лицо) — заместитель директора по научной работе, заведующая отделом оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях].

Широкая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), тяжесть их последствий, высокие показатели утраты трудоспособности и преждевременной смертности населения остаются важнейшей проблемой общественного здоровья и здравоохранения в большинстве стран мира [1], включая Россию. На долю ССЗ приходится более половины всех случаев смертей и первичной инвалидизации взрослого населения [2]. Особо актуальную проблему представляют острые формы ишемической болезни сердца (острые коронарные синдромы — ОКС), учитывая как высокую частоту осложнений и летальных исходов, так и сравнительно молодой возраст заболевших, и, соответственно, экономические потери, связанные с недожитием.

Согласно мнению экспертов ВНОК [3], пациенты с ОКС представляют собой неоднородную группу, объединяющую на основе единой концепции лечебной тактики «любую группу клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать острый инфаркт миокарда (ОИМ) или нестабильную стенокардию» (НС) и нуждающуюся в строго дифференцированном подходе к выбору необходимого объема медицинской помощи. Российские рекомендации по лечению ОКС предлагают достаточно четкие алгоритмы диагностики, лечебной тактики, служат руководством к действию для практикующего врача.

Вопросы организации специализированной помощи больным с острыми расстройствами коронарного кровообращения активно обсуждаются с 70-х гг. прошлого столетия. Государственная программа улучшения медицинской помощи больным с ИМ в конце предыдущего столетия регламентировалась приказами МЗ СССР № 890 (1973 г.), №1038 (1978 г.), №8 (1989 г.), и приказом МЗ и СР РФ №44 (2006 г.). Согласно этим приказам, в крупных городах России создавались специализированные бригады скорой медицинской помощи (СМП), обеспечивающие высококвалифицированное лечение с первых часов заболевания, раннюю госпитализацию в специализированные кардиологические отделения с палатами интенсивной терапии и реабилитацию больных, перенесших ОКС, в условиях санатория.

Доказано, что выживаемость больных, перенесших ОКС, определяется своевременностью и адекватностью медицинской помощи на этапах ее оказания. Приказ МЗ и СР РФ №599н от 19 августа 2009 г. обозначил основные пути оптимизации оказания помощи пациентам с ОКС. При этом ни основные приказы МЗ и СР РФ, ни национальные рекомендации ВНОК не предполагают организацию специализированного центра для оказания помощи пациентам с ОКС. Структура медицинских организаций, обеспеченность квалифицированными кадрами, медицинским оборудованием, плотность и уровень урбанизации населения, состояние

транспортных магистралей следует рассматривать как факторы, определяющие различия и возможность отступления от нормативной базы при организации специализированной медицинской помощи больным с ОКС в различных регионах Российской Федерации (РФ).

Материал и методы

Из 2,8 млн. жителей Кемеровской области в г. Кемерово проживает ~ 520 тыс. В качестве объекта исследования принята система организации помощи пациентам с ОКС в г. Кемерово Кемеровской области (Кузбасс). Единицей наблюдения является житель г. Кемерово, перенесший ОКС и госпитализированный в специализированную клинику — Кузбасский кардиологический центр (ККЦ): 16752 пациента с ОКС за 2004–2008 гг. ККЦ представляет собой объединение организаций с разной формой собственности. Это муниципальное учреждение здравоохранения «Кемеровский кардиологический диспансер» (МУЗ «ККД»), в котором организованы 18 амбулаторных приемов, 384 круглосуточные койки, кардиологический санаторий на 100 коек, а также НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН (КПССЗ) с клиникой на 120 коек: 60 кардиохирургических и 60 кардиологических. На базе кардиоцентра функционирует кафедра кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Кемеровской государственной медицинской академии для подготовки студентов и врачей. ККЦ выполняет задачи регионального организационно-методического центра по вопросам кардиологии и кардиохирургии в Кемеровской области, здесь проводятся фундаментальные научные и клинические исследования, готовятся высококвалифицированные кадры.

В работе представлен опыт работы ККЦ и проведена оценка эффективности внедрения новых организационных форм оказания медицинской помощи при ОКС на стационарном этапе. Сбор информации осуществлен ретроспективно, проведен анализ 16752 историй болезней пациентов с ОКС, госпитализированных в ККЦ за период 2004–2008 гг. Использованы официальные статистические данные ЛПУ г. Кемерово (форма №30, форма №14, форма №12).

Для оценки качества оказания медицинской помощи при ОКС на стационарном этапе использованы следующие критерии: удельный вес жителей г. Кемерово с ИМ, госпитализированных в специализированный кардиологический центр, сроки госпитализации, число больных с ИМ, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ), доля больных с ИМ, которым выполнена реперфузионная терапия, время задержки реперфузионной терапии, госпитальная летальность.

Результаты и обсуждение

ККЦ ведет круглосуточный прием больных с неотложной кардиологической патологией. Осуществляется первичная госпитализация больных транспортированных СМП, направленных терапевтами и кардиологами поликлиник города, при самообращении, а также пациентов, переведенных из клиник города и области. За период 2004–2008 гг. пролечено 16752 больных с ОКС, из них 33,5% с подтвержденным ИМ. Отмечается ежегодный прирост числа пациентов, госпитализирован-

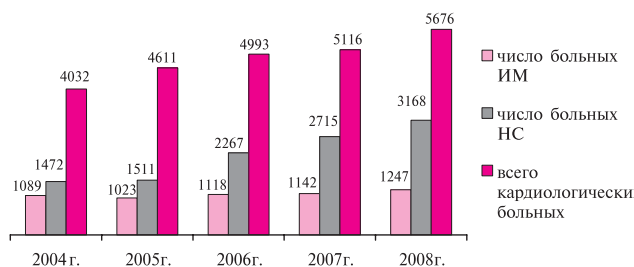


Рис. 1 Число пролеченных кардиологических больных в ККЦ в 2004–2008 гг.

ных на кардиологическую койку по поводу ОКС. В группе (гр.) больных с ИМ прирост составил 14,5%, с НС – 46,4% (рисунок 1).

Накопленный в ККЦ клинический опыт использования современных методов диагностики и лечения: тромболитическая (ТЛТ), антикоагулянтная и антитромбоцитарная (АТТ) терапия, коронарное стентирование и аортокоронарное шунтирование (АКШ), баллонная контрапульсация, медикаментозная инотропная стимуляция у больных с кардиогенным шоком, ранняя реабилитация больных, а также внедрение организационной технологии «замкнутого цикла» [4–6] стимулировали оптимизацию системы оказания помощи пациентам с ОКС.

Основными принципами совершенствования помощи при ОКС в г. Кемерово стали:

- ранняя госпитализация больных с подозрением на ОКС в специализированный центр;
- применение высокотехнологичных кардиохирургических вмешательств пациентам с ОКС в экстренном порядке;
- ранняя реабилитации больных, перенесших ОКС, начинающаяся в стационаре, затем долечивание в кардиологическом санатории и диспансеризация у кардиолога в поликлинике города.

В модели оказания помощи больным с ОКС важными звеньями являются догоспитальный этап

СМП, стационар (кардиологический и кардиохирургический), санаторий и амбулаторно-поликлиническое звено. Для успешной реализации этих принципов были отработаны механизмы взаимодействия, устранены административные барьеры учреждений различной формы собственности, сформирована единая идеология лечения пациента.

Совершенствование системы оказания помощи больным с ОКС потребовало изменение структуры внутри организации (стационарный этап), отработка алгоритмов деятельности происходила в течение нескольких лет (рисунок 2).

В первом периоде (до 2005г) пациенты, поступающие в стационар ККЦ, с подозрением на ОКС, направлялись либо в инфарктное отделение с блоком интенсивной терапии (БИТ), либо в кардиологическое отделение. На этом этапе определялась целесообразность проведения инвазивных эндоваскулярных вмешательств в отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения (РХМДиЛ). Такая организация отличалась увеличением сроков начала реперфузионной терапии, что повышало риск развития осложнений, ухудшало прогноз больных с ОКС (второй этап).

В 2006г было принято управленческое решение о создании самостоятельного отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) вместо БИТ инфарктного отделения, что позволило ускорить начало и увеличить объем диагностической и лечебной помощи пациенту с ОКС.

Анализ результатов первых двух этапов показал необходимость создания приемного отделения (2007г.). Основными задачами приемного отделения стали подтверждение диагноза и сортировка больных с ОКС на гр. ранней инвазивной и консервативной тактик лечения.

В основу принципов сортировки пациентов легли современные Российские и международные

Таблица 1

Определение групп пациентов по ФР развития неблагоприятных ССС

Гр. риска		
Гр. «А»	Гр. «В»	Гр. «С»
1. ОКС↑ST либо впервые возникшей (или предположительно впервые возникшей) БЛНПГ в течение 12 ч. от начала симптомов.	1. ОКС↓ST при наличии:	1. ОКС↑ST, если реперфузия не проводилась или была unsuccessful.
2. ОКС↑ST при кардиогенном шоке у пациентов, которые являются кандидатами на реваскуляризацию (если ИМ не более 36 ч. от начала симптомов, а кардиогенный шок не более 18 ч.)	1.1. ишемии миокарда на ЭКГ;	2. ОКС↑ST после успешного тромболизиса.
3. ОКС↑ST после неуспешной ТЛТ в течение 12 ч. от начала симптомов.	1.2. повышения уровня кардиоспецифических ферментов.	3. ОКС↓ST при наличии признаков пограничного риска неблагоприятного прогноза.
4. ОКС↑ST при рецидиве ИМ или наличии признаков ОШН.	2. ОКС↑ST после успешной ТЛТ при наличии:	4. ОКС↓ST у пациентов низкого риска неблагоприятного прогноза в случае положительных результатов стресс-теста, или следующих клинических состояний: периферический атеросклероз, чрескожная коронарная ангиопластика или КШ в анамнезе.
5. Любой ОКС у лиц с гемодинамической нестабильностью (гипотензия, признаки ОШН), тяжелыми нарушениями ритма и проводимости (ЖТ, ФЖ, АВ блокада).	2.1. рецидива болевого синдрома;	
	2.2. эпизодов ишемии миокарда;	
	2.3. признаков СН;	
	2.4. снижения ФВ < 40%.	

Примечание: БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса; ОШН – острая сердечная недостаточность; ЖТ – желудочковая тахикардия; ФЖ – фибрилляция желудочков; ЭКГ – электрокардиограмма; ФВ – фракция выброса.

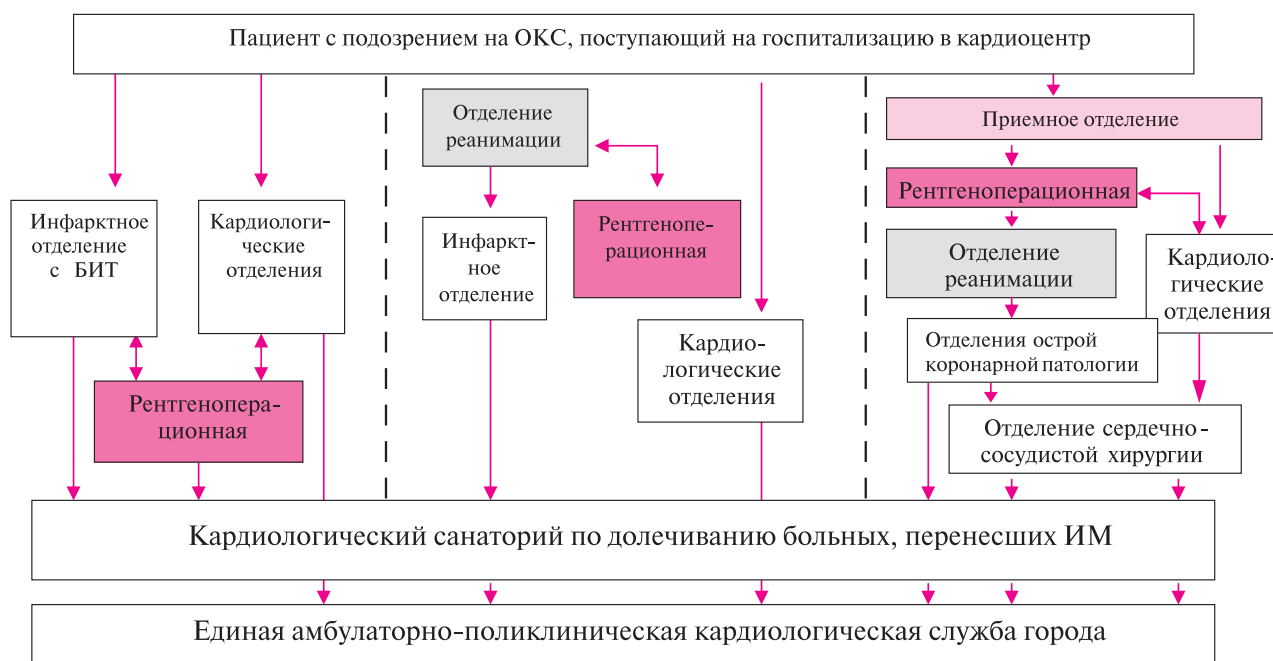


Рис. 2 Периоды формирования модели оказания специализированной помощи больным с ОКС в ККЦ.

рекомендации по ведению пациентов с ОКС. В зависимости от степени (ст.) риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) и срочности рентген-эндоваскулярных вмешательств выделены 3 гр. пациентов (таблица 1).

Гр. «А» объединяет пациентов высокого риска неблагоприятных ССС и предполагает выполнение ЧКВ в максимально короткие сроки с этапа приемного отделения. Первичную информацию о пациентах с ОКС высокого риска врач приемного отделения получает от врача СМП по телефону и информирует врачей-реаниматологов и рентгенхирургов ККЦ.

Пациенты среднего риска (гр. «В») также имеют возможность получить эндоваскулярную реперфузию, но в отсроченном порядке (в течение первых сут. от развития симптомов). В случае невозможности выполнения эндоваскулярной лечебной процедуры, при множественном, критическом поражении коронарных артерий (КА), выполняется операция коронарного шунтирования (КШ) в клинике НИИ КПССЗ в максимально короткие сроки (без выписки из стационара).

Пациенты низкого риска развития неблагоприятного исхода ОКС (гр. «С»), переводятся в кардиологические отделения МУЗ «ККД», где определяется необходимость выполнения коронароангиографии (КАГ) по результатам стресс-тестов, верификации ФР и признаков периферического атеросклероза.

Пациенты высокого и среднего риска ОКС (гр. «А» и «В») после проведения КАГ наблюдаются в ОРИТ кардиоцентра.

Штат ОРИТ укомплектован врачами-кардиологами, имеющими подготовку по реанимато-

логии. Палаты ОРИТ территориально приближены и соединены с рентгеноперационной и приемным отделением. Техническое оснащение, подготовка медицинских кадров ОРИТ позволяет осуществлять пациентам с ОКС инвазивный контроль гемодинамики, устанавливать устройства вспомогательного кровообращения, применять методы внепочечной коррекции гомеостаза.

Приемное отделение имеет кабинеты функциональной, ультразвуковой диагностики, экспресс-лабораторию. Врачебный персонал подготовлен по специальностям «кардиология», «скорая медицинская помощь», «терапия». Осмотр, регистрация электрокардиограммы (ЭКГ), трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), лабораторные тесты выполняются у 100% экстренных больных.

Внедрение алгоритма сортировки на этапе приемного отделения позволило улучшить качество диагностики, исключив пациентов с некоронарогенной причиной болевого синдрома. В России ординарным явлением считается несовпадение диагноза ОКС на догоспитальном этапе и в стационаре в 50% случаев [7]. В 2008г из 4415 направленных в ККЦ с подозрением на ОКС госпитализация потребовалась в 69,3% случаев. В период госпитализации диагноз ИБС был исключен еще в 8,4% случаев. Таким образом, дифференциальная диагностика на этапе кратковременного пребывания в приемном отделении повышает эффективность использования дорогостоящей профильной койки.

За исследуемый период в динамике увеличивается количество жителей г. Кемерово с ОКС, доставленных в ККЦ. Всего в городе с полумиллионным

населением функционирует 254 кардиологические койки, 209 из которых (82%) сосредоточены на базе ККЦ. Маршруты движения кардиологических пациентов внутри города обеспечены таким образом, что все пациенты с подозрением на ИМ госпитализируются в ККЦ. К 2008г в ККЦ госпитализировано 1066 пациентов с ИМ, что составило 90% от госпитализированных в стационары г. Кемерово. Доля пациентов с ОКС, госпитализированных в первые 24 ч, возросла с 58% до 80%.

Ранняя госпитализация в специализированный центр позволяет активно использовать реперфузионную терапию с приоритетом проведения первичных ЧКВ. За исследуемый период число экстренных лечебных эндоваскулярных процедур увеличилось с 30 до 504 в год. В 2008г в г. Кемерово доля пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST (ОКС $\uparrow$ ST), которым проводится та или иная реперфузионная терапия, составляет > 60%, из них у 53% выполнены вмешательства на коронарных артериях (КА) со стентированием. 40% пациентов, госпитализированных по поводу ОКС $\uparrow$ ST и без подъема сегмента ST (ОКС $\downarrow$ ST) была выполнена коронарная ангиопластика со

стентированием. Снизилось время от поступления в стационар до выполнения ЧКВ с 95 мин до 60 мин.

Госпитальная летальность от ИМ снизилась с 11,1% в 2004г до 9,7% в 2008г ($p \leq 0,05$) во всех возрастных гр. и с 7,8% до 5,8% у пациентов < 70 лет ($p \leq 0,05$); летальность при ИМ, осложненного кардиогенным шоком — с 95% до 74%, соответственно, ($p \leq 0,05$).

Заключение

Сложившаяся в г. Кемерово система оказания стационарной специализированной помощи больным с ОКС отличается многоэтапностью, дифференцированным подходом к выбору лечебной тактики и возможностью использования интенсивной терапии у пациентов гр. высокого риска ОКС в условиях приемного отделения. Внедрение новых клинико-организационных подходов позволяет использовать современные методы диагностики и лечения на начальном этапе развития ОКС, обеспечивает преемственность и высокую доступность высокотехнологичных видов медицинской помощи для населения и соответственно уменьшает риск осложнений ОКС.

Литература

1. Turpie AG. Burden of disease: medical and economic impact of acute coronary syndromes. *Am J Manag Care* 2006; 12(suppl 16): S430-4.
2. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия — 2004. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Москва 2005; 9-13.
3. Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Лечение острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ. Российские рекомендации. Москва 2001; 5.
4. Барбараш Л.С., Артамонова Г.В., Макаров С.А. Инновационная модель организации специализированной помощи при болезнях системы кровообращения. Кемерово: Кузбассвузиздат 2008; 27-54.
5. Тарасов Н.И., Тепляков А.Т., Барбараш Л.С. Инфаркт миокарда. Кемерово 2001; 285-90.
6. Барбараш Л.С., Артамонова Г.В., Макаров С.А., Коваленко О.В., Колтунов И.Е. Организационные технологии повышения качества амбулаторно-поликлинической помощи при болезнях системы кровообращения. *Кардиоваск тер профилактик* 2009; 8: 88-92.
7. Руда М.Я. О системе лечения больных с острым коронарным синдромом. *Кардиолог вестн* 2006; 2: 5-9.

Поступила 15/04-2011

Опыт применения метода усиленной наружной контрпульсации у пациента с острым коронарным синдромом в период подготовки к операции коронарного шунтирования

В.А. Марков, Н.В. Белокопытова*, В.В. Рябов, А.Г. Сыркина

ГУ НИИ кардиологии СО РАМН; ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава. Томск, Россия

Enhanced external counterpulsation in acute coronary syndrome, as a part of the pre-coronary artery bypass surgery treatment

V.A. Markov, N.V. Belokopytova*, V.V. Ryabov, A.G. Syrkina

Research Institute of Cardiology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences; Siberian State Medical University. Tomsk, Russia

Неуклонно продолжающийся рост числа пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС), заставляет искать новые способы лечения, которые могут применяться при невозможности использования или неэффективности общепризнанных методов. Одним из путей лечения ИБС является стимуляция ангиогенеза, т. е. роста числа коронарных артерий (КА), что позволяет «обойти» пораженный участок КА. Для стимуляции ангиогенеза предложено несколько методов; в этой работе продемонстрирован клинический эффект метода усиленной наружной контрпульсации (УНКП, ЕЕСР — enhanced external counterpulsation). УНКП показана при рефрактерной и нестабильной стенокардии, хронической сердечной недостаточности, остром инфаркте миокарда и кардиогенном шоке. Применение этого неинвазивного метода лечения становится особенно обоснованным у пациентов с тяжелой ИБС и невозможностью выполнения реваскуляризации миокарда.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, новые способы лечения, метод усиленной наружной контрпульсации.

The continuous increase in the numbers of coronary heart disease (CHD) patients warrants the search for the new therapeutic approaches, which could be used when the standard methods are contraindicated or ineffective. One of the methods in CHD treatment is angiogenesis stimulation, i.e. increasing the number of coronary arteries (CA), which “substitute” the local CA defect. At the moment, there are several methods proposed for angiogenesis stimulation, among which enhanced external counterpulsation (EECP) had demonstrated clinical effectiveness. EECP is indicated in resistant and unstable angina, chronic heart failure, acute myocardial infarction, and cardiogenic shock. This non-invasive method is particularly important in patients with severe CHD and impossibility of myocardial revascularisation.

Key words: Coronary heart disease, acute coronary syndrome, new therapeutic methods, enhanced external counterpulsation.

Представляемый клинический случай — опыт применения метода усиленной наружной контрпульсации (УНКП) как этапа подготовки к операции коронарного шунтирования (КШ) у пациента с тяжелым течением ишемической болезни сердца (ИБС) на фоне многососудистого поражения коронарного русла.

Пациент 3., 50 лет, поступил в блок интенсивной терапии отделения неотложной кардиологии ГУ НИИ кардиологии СО РАМН (г. Томск) через 1 час 25 мин от начала острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST (ОКС↓ST)

Из анамнеза: пациент несколько лет страдает гипертонической болезнью (ГБ), антигипертензивная терапия

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: nvb@cardio.tsu.ru; natb76@yandex.ru
Тел.: (8-382-2) 55-83-60

[Марков В.А. — руководитель отделения, Белокопытова Н.В. (*контактное лицо) — мл.н.с., Рябов В.В. — н.с., Сыркина А.Г. — мл.н.с.]

(АГТ) ранее носила эпизодический характер. За 2 мес. до настоящей госпитализации пациент перенес первичный острый крупноочаговый инфаркт миокарда (ОИМ) задней стенки левого желудочка сердца (ЛЖ), в последующем амбулаторная терапия включала аспирин и метопролол в индивидуально подобранных дозах. Пациент не курит и никогда не курил, семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) неотягощен.

При осмотре пациент повышенного питания: индекс массы тела (ИМТ) $34,5 \text{ кг/м}^2$, абдоминальный тип ожирения (АО), периферических отеков нет. При аускультации легких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений 19 в мин. Границы сердечной тупости не расширены, при аускультации тоны сердца ясные, дополнительных шумов нет, частота сердечных сокращений (ЧСС) 88 уд/мин, артериальное давление (АД) 120/73 мм рт.ст. Набухание шейных вен, увеличение размеров печени отсутствуют.

Лабораторные данные: Hb — 160 г/л, лейкоциты — $10,9 \times 10^3/\text{мм}^3$, эритроциты — $4,90 \times 10^6/\text{мм}^3$, тромбоциты — $176 \times 10^3/\text{мм}^3$, СОЭ — 19 мм/час; коагулограмма — общий фибриноген 3,4 г/л, РФМК — 8,5 мг%, глюкоза 6,1 ммоль/л, уровни КФК — 229,1 Ед/л, МВ-КФК — 97,1 Ед/л (в динамике уровни КФК — 270,5 Ед/л,

МВ-КФК — 90,1 Ед/л, нормализовались к 3 сут. заболевания — 108 Ед/л и 7 Ед/л соответственно).

На электрокардиограмме (ЭКГ) — синусовый ритм, патологический зубец Q в III, aVF, горизонтальная депрессия ST I, aVL, косонисходящая депрессия ST, переходящая в отрицательный зубец T V₂-V₆ (рисунок 1).

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) левое предсердие (ЛП) — 40 мм, правый желудочек (ПЖ) — 35 мм, межжелудочковая перегородка (МЖП) — 10 мм, задняя стенка ЛЖ (ЗС ЛЖ) — 10 мм, конечно-диастолический размер (КДР) — 54 мм, конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ — 192 мл, конечно-систолический объем (КСО) ЛЖ — 131 мл, фракция выброса (ФВ) ЛЖ — 32 %, масса миокарда (ММ) ЛЖ — 207 г, СДПЖ — 42 мм рт.ст., митральная регургитация — 1 степени (ст.), трикуспидальная регургитация — 2 ст. Выявлена акинезия базальных сегментов задне-септальной, задней стенки, медиального сегмента переднебоковой области, всех апикальных сегментов ЛЖ, гипокинезия медиальных сегментов передне-септальной, задне-септальной, задней, передней стенок ЛЖ. Диастолическая дисфункция II типа.

На основании клинической картины заболевания, анамнестических данных, динамики маркеров некроза

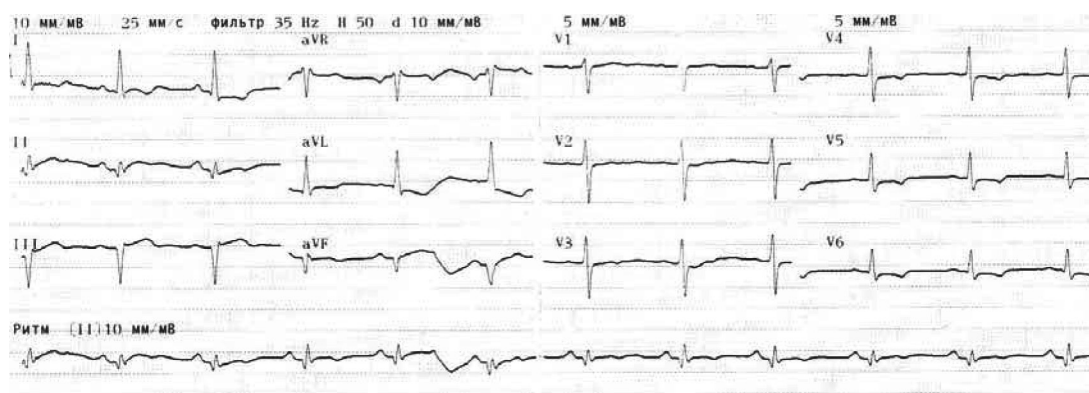


Рис. 1 ЭКГ пациента 3., 50 лет.

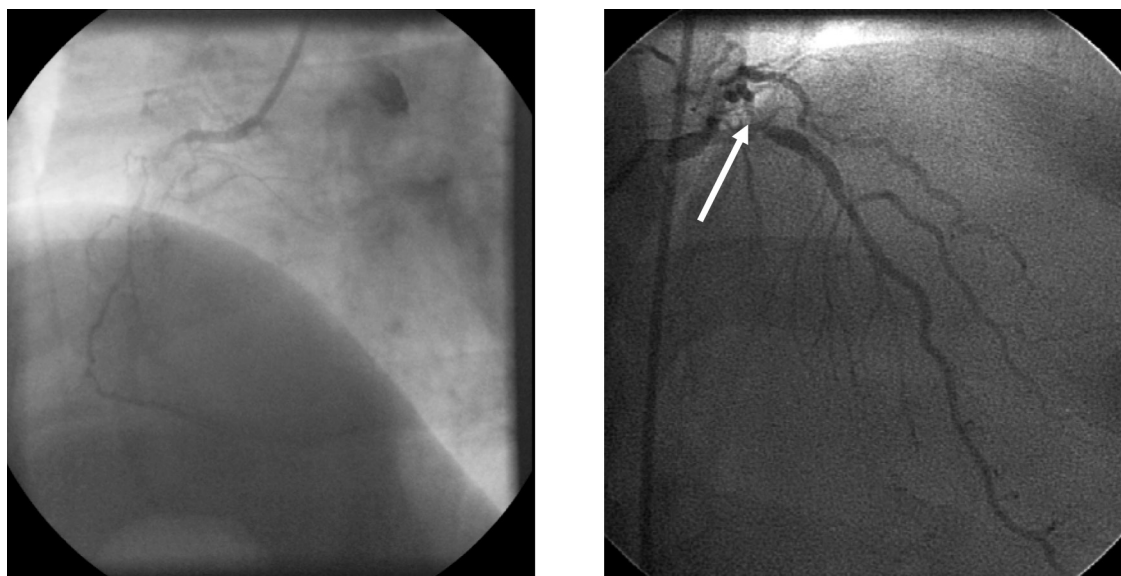


Рис. 2 Коронароангиограммы пациента 3., 50 лет.
Слева. ПКА окклюзирована в проксимальном сегменте.
Справа. ПНА стенозирована в проксимальном сегменте на 75 %.

Таблица 1

Результаты эхокардиографического исследования

Показатели	Исходно	20 сут. УНКП
ЛП, мм	40	40
ПЖ, мм	35	35
МЖП, мм	10	10
ЗСЛЖ, мм	10	10
ММ, г	207	207
КДР, мм	54	54
КДО, мл	192	141
КСО, мл	131	80
ФВ (В), %	32	43
УО, мл	61	61
КДИ, мл/м ³	90	66
КСИ, мл/м ³	61	37

Примечание: УО — ударный объем; КДИ — конечно-диастолический индекс; КСИ — конечно-систолический индекс.

миокарда, ЭКГ был выставлен клинический диагноз: ИБС; повторный распространенный субэндокардиальный переднебоковой ОИМ.

В отношении пациента применена ранняя консервативная тактика лечения: терапия антиагрегантами (кардиомагнил 150 мг/сут., тиклопидин 500 мг/сут.), антикоагулянтами (эноксапарин 1,6 мг/сут.), нитраты (внутривенные инфузии с последующим приемом per os), β-адреноблокатор (метопролол 100 мг/сут.), антагонист кальция (фелодипин 5 мг/сут.), ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) — фозиноприл 20 мг/сут., статин (симвастатин 20 мг/сут.).

Несмотря на проводимую антиишемическую терапию, сохранялись признаки нестабильности коронарного кровотока, течение заболевания осложнилось развитием ранней постинфарктной стенокардии и рецидивом ИМ. В этой связи, пациенту была выполнена диагностическая коронароангиография (КАГ). Выявлены смешанный тип кровоснабжения, аневризма верхушечного сегмента ЛЖ сердца, окклюзия правой коронарной артерии (ПКА) в проксимальной трети, стенозирование передней нисходящей КА (ПНА) в проксимальной трети до 75 %, окклюзия I диагональной КА, субтотальный стеноз II диагональной КА, окклюзия I ветви тупого края, субтотальный стеноз II ветви тупого края (рисунок 2).

По результатам КАГ был проведен врачебный консилиум с участием кардиохирурга. Консилиум решил, что, учитывая характер поражения коронарного русла, пациенту необходимо выполнить хирургическое вмешательство, а именно, операцию аортокоронарного шунтирования (АКШ). Однако, учитывая нестабильность коронарной гемодинамики, наличие “свежего” ИМ, а потому и высокий риск интраоперационных осложнений, в т.ч., интраоперационного ИМ, от вмешательства решено было воздержаться до стабилизации состояния пациента.

В связи с отсутствием возможности выполнить реваскуляризацию миокарда в ближайшие сроки, пациенту в качестве альтернативного метода лечения был начат курс УНКП. Выполнен 21 сеанс процедуры УНКП продолжительностью 60 мин каждый. На 6 сут. от начала УНКП отмечена стабилизация состояния пациента, при-

ступы стенокардии отсутствовали как в покое, так и при физической нагрузке.

При выполнении повторного УЗИ (на 20 сут. проведения УНКП) отмечена положительная динамика показателей, и в первую очередь, показателей систолической функции сердца. Улучшилась локальная сократимость ЛЖ в перегородочной, задней и передней области ЛЖ, а также диастолическая функция на один класс (таблица 1).

На 30-е сут. от момента начала процедуры УНКП пациенту выполнена операция аутовенозного секвенциального АКШ ветви тупого края, медианной артерии и диагональной артерии, аутовенозного АКШ задней межжелудочковой ветви, маммарокоронарного шунтирования ПНА в условиях искусственного кровообращения и антеградной кардиоплегии. Послеоперационный период протекал без осложнений, достаточно быстро нормализовались показатели клинических анализов, закономерных послеоперационных явлений гидроторакса, постперикардитомного синдрома не наблюдалось. В последующем пациент был выписан на амбулаторное лечение в удовлетворительном состоянии.

Несмотря на то, что теоретические основы метода УНКП были разработаны достаточно давно и клинические испытания начались еще в 1965г, лишь в последнее время появились технические возможности использовать его в лечении пациентов с поражением КА. Неисчезающий интерес к этому методу дает возможность проводить дальнейшее исследование эффективности использования УНКП у этой категории больных.

Представленный клинический случай дает возможность рассматривать метод УНКП как важный этап комбинированного подхода в лечении пациентов с тяжелым многососудистым поражением коронарного русла, позволяющий изменить сроки оперативного вмешательства, подготовить пациента к операции и снизить риск возможных ишемических осложнений во время операции на открытом сердце.

Поступила 05/04-2010

Оценка негомогенности процессов реполяризации у больных инфарктом миокарда по временной вариабельности (дисперсии) интервала QT и динамике первой производной электрокардиограммы

О.К. Рыбак, Я.П. Довгалецкий, Н.В. Фурман, А.Н. Бурлака, Н.Ю. Дурнова*

ФГУ «Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации». Саратов, Россия

Assessment of repolarization heterogeneity in myocardial infarction patients by QT interval time variability (dispersion) and dynamics of the first electrocardiogram derivative

О.К. Rybak, Ya.P. Dovgalevskyi, N.V. Furman, A.N. Burlaka, N.Yu. Durnova*

Saratov Research Institute of Cardiology. Saratov, Russia

Цель. Оценить показатели вариабельности интервала QT и временной изменчивости скоростных характеристик зубца T у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМ $\uparrow$ ST).

Материал и методы. Под наблюдением находились 116 пациентов с острым ИМ, получивших тромболитическую терапию (ТЛТ) и госпитализированных в отделение неотложной кардиологии (средний возраст $54,9 \pm 8,5$ лет). У всех больных проводилась регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) в течение 5 мин с определением временной вариабельности интервала QT и последующей математической обработкой с построением первой производной ЭКГ.

Результаты. Построение первой производной ЭКГ обеспечивает получение двух положительных зубцов в зоне зубца T исходной ЭКГ. T1 — отражает сглаженный модуль скорости восходящего колена исходного зубца T, а T2 — нисходящего колена того же зубца T, что позволяет оценить показатели временной изменчивости скоростных характеристик зубца T у больных ИМ $\uparrow$ ST по ряду параметров, характеризующих временную негомогенность реполяризации миокарда. Регистрировалось статистически достоверно большее увеличение нормированной по частоте дисперсии интервала QT (DQTec/VRV), при переднем ИМ по сравнению с ИМ задней стенки. У больных с эффективной и неэффективной ТЛТ достоверно отличались вариационный размах (BP (T2/T1)) и DQTec/VRV, первый из которых можно считать отражением изменения во времени морфологии зубца T, а второй отражением вариабельности интервала QT с учетом ЧСС и выраженности синусовой аритмии.

Заключение. Предложенные параметры оценки временной вариабельности интервала QT и временной изменчивости скоростных характеристик зубца T могут использоваться для риск-стратификации больных ИМ и оценки реперфузии, являясь быстрыми и малозатратными методами по сравнению с эталонным методом визуализации — коронароангиографией.

Ключевые слова: первая производная ЭКГ, вариабельность интервала QT, зубец T, инфаркт миокарда.

Aim. To assess the parameters of QT interval variability and time dynamics of T wave velocity characteristics in patients with ST segment elevation myocardial infarction (STEMI).

Material and methods. In total, 116 patients with acute MI (mean age $54,9 \pm 8,5$ years), who underwent urgent thrombolytic therapy (TLT) with alteplase and were admitted to the emergent cardiology department, were followed up. MI diagnosis was verified according to the recommendations by the Society of Cardiology of the Russian Federation (2007) and the criteria of the universal MI definition (2007). In all patients, an electrocardiogram (ECG) was recorded for 5 minutes, with the assessment of the QT interval time variability, data processing, and creation of the first ECG derivative.

Results. The first ECG derivative demonstrates two positive waves in the T wave area of the initial ECG. Waves

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: natalya_dugina@mail.ru

[Рыбак О.К. — с.н.с., Довгалецкий Я.П. — зав. лабораторией хронической ишемической болезни сердца и атеросклероза, Фурман Н.В. — зав. лабораторией неотложной кардиологии, Бурлака А.Н. — с.н.с. лаборатории артериальной гипертонии, Дурнова Н.Ю. (*контактное лицо) — аспирант].

T1 and T2 reflect smoothed modules of the initial T wave increase and decrease velocity, respectively. Therefore, in STEMI patients, the parameters of the time dynamics of T wave velocity could be assessed by the markers of time heterogeneity of myocardial repolarization. In anterior MI, compared to posterior MI, a significant increase in heart-rate adjusted QT interval dispersion (DQTec/VRV) was registered. In patients with effective vs. ineffective TLT, such parameters as variability range (VR (T2/T1)) and DQTec/VRV were significantly different. The first parameter reflects the time dynamics of wave T morphology, while the second characteristic denotes QT interval variability, adjusted for heart rate and the extent of sinus arrhythmia.

Conclusion. The proposed parameters of QT interval time variability and time dynamics of wave T velocity characteristics could be used for the risk stratification in MI patients. This method is faster and less expensive than coronary angiography, as a standard visualization procedure.

Key words: First derivative ECG, QT interval variability, T wave, myocardial infarction.

Негомогенность процессов реполяризации миокарда у больных различными заболеваниями сердца, в частности, инфарктом миокарда (ИМ), один из неблагоприятных прогностических факторов, обуславливающий повышенную частоту желудочковой тахикардии (ЖТ) и фибрилляции желудочков (ФЖ). Оценить реполяризацию возможно по поверхностной электрокардиограмме (ЭКГ), для чего предложено использовать вариабельность (дисперсию) интервала QT (дQT), альтернацию зубца Т и морфологию волны Т (пространственной петли Т) [11,13,22,36].

Пространственная дQT (ПдQT) рассчитывается как разница между максимальным и минимальным значениями длительности интервала QT по всем отведениям ЭКГ [7].

Оценка вариабельности временной дQT заключается в измерении интервала QT только в одном отведении ЭКГ (чаще всего используется II стандартное отведение) при его длительной регистрации (3-5-10 мин). Это дает возможность изучить изменения процессов реполяризации во времени и оценить их негомогенность [22], для чего предложено определять ряд показателей вариабельности QT [5], таких как индекс вариабельности QT (QTI) и отношение QTI к квадрату среднего QT (QTVN).

Есть данные, что ПдQT возрастает у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), т. к. этот показатель достаточно чувствителен к ишемии миокарда [24,30,36]. Увеличение дисперсии скорректированного интервала QT наблюдается у больных ИБС, перенесших трансмуральный ИМ [8,13,36], при спонтанных приступах стенокардии, при окклюзии коронарной артерии (КА) в ходе ангиопластики и др. [14].

Есть данные, что ПдQT уменьшается у больных ИМ с подъемом ST (ИМ[↑]ST) при успешном проведении тромболитической терапии (ТЛТ) [29], а у пациентов со “старым” (перенесенным 4 мес. назад) ИМ с зубцом Q (Q-ИМ) уменьшение ПдQT свидетельствует о сохранении жизнеспособности миокарда, что подтверждалось данными позитронно-эмиссионной томографии и стресс-эхокардиографии (ЭхоКГ) с добутамином [26,35], хотя о взаимосвязи

между величиной ПдQT и частотой возникновения угрожающих жизни аритмий имеются противоречивые данные [1,8,12,18,38,39,42].

Неблагоприятное прогностическое значение повышенной временной дQT продемонстрировано в целом ряде исследований. В подисследовании MADIT II (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial — II) было продемонстрировано, что достижение или превышение 70 квартиля QTI и QTVN служит независимым предиктором ЖТ или ФЖ у пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором (ИКД), что совпадало с данными других исследований, показавших неблагоприятное значение для прогноза повышенной временной дQT у больных сердечной недостаточностью или с бессимптомной дисфункцией левого желудочка [19,20,23,32,33].

По мнению ряда авторов, длительность интервала QT не всегда может быть использована для характеристики процесса реполяризации миокарда желудочков, т. к. продолжительность интервала QT, и, в частности, длительность зубца Т, зависит от формы пространственной петли Т и ее проекции на оси отведений [2,25,27,28,31,34].

Морфология зубца Т (пространственной петли Т) отражает негомогенность реполяризации миокарда и позволяет прогнозировать риск смерти у больных с заболеваниями сердца [40,41].

Таким образом, для оценки негомогенности процессов реполяризации миокарда используются разные подходы, и хотя оценке временной дQT, альтернации зубца Т и морфологии пространственной петли Т отдается предпочтение, полностью разрешенной проблеме считать нельзя и необходимо продолжать поиск новых подходов, особенно у больных ИМ.

Материал и методы

Под наблюдением находились 116 больных острым ИМ[↑]ST, госпитализированных в отделение неотложной кардиологии Саратовского НИИ кардиологии, получивших ТЛТ альтеплазой.

Диагноз ИМ верифицировался в соответствии с рекомендациями ВНОК (2007 г.) [4] и с учетом “универсального определения ИМ” (2007 г.) [37]. Диагноз

ИМ считали достоверным, если у пациентов с клиническими и ЭКГ (элевация сегмента ST, остро возникшая блокада левой ножки пучка Гиса, появление патологических зубцов Q) **симптомами ишемии миокарда** наблюдалось нарастание и/или снижения уровня биохимических маркеров некроза миокарда (креатинфосфокиназа МВ — КФК-МВ, тропонин I) > 99 перцентиля верхней границы нормы, а также появление новых участков дискинезии/акинезии миокарда по данным визуализирующих методов обследования — доплерЭхоКГ.

Общая характеристика группы (гр.) пациентов представлена в таблице 1.

Для оценки реперфузии миокарда регистрировалось ЭКГ после завершения ТЛТ через 90 и 180 мин. О достижении реперфузии судили по снижению сегмента ST > 50 % от исходного уровня в отведении с максимальной элевацией [4], что в дальнейшем было подтверждено данными коронароангиографии (КАГ).

Целевое обследование включало регистрацию и математический анализ 5-минутных записей ЭКГ во 2 стандартном отведении в утренние часы, до приема пищи и лекарственных препаратов, в состоянии физического покоя.

Для анализа изменений морфологии фазы реполяризации во времени исходная 5-минутная запись ЭКГ подвергалась математической обработке согласно выражению:

$$A_j = \sqrt{(\hat{\partial}2 - \hat{\partial}1)^2 + (\hat{\partial}3 - \hat{\partial}2)^2 + (\hat{\partial}4 - \hat{\partial}3)^2 + (\hat{\partial}5 - \hat{\partial}4)^2},$$

где A_j — значение отработанного сигнала в точке j ; $X_{1,2,...}$ — значения исходного сигнала, получаемого при цифровой записи ЭКГ, измеренного в соседние моменты времени.

Подобное преобразование позволяет получить производную исходной ЭКГ, характеризующую ее скоростное изменение. Теоретическое обоснование правомерности такого подхода было разработано доцентом кафедры высшей математики, канд. физико-математических наук Шабановым В.Л., количество исходных значений для построения производной было выбрано эмпирически.

На рисунке 1 представлен участок стандартной ЭКГ и, соответствующая ему кривая производной ЭКГ, на рисунке 2 — увеличенный участок ЭКГ, соответствующий зубцу Т.

Построение функции производной ЭКГ обеспечивает получение двух положительных зубцов (синхронно в зоне зубца Т исходной ЭКГ) — Т1 — отражает сглаженный модуль скорости восходящего колена исходного зубца Т, а Т2 — нисходящего колена того же зубца Т [15].

К временным и скоростным характеристикам фазы реполяризации миокарда желудочков, соответственно были отнесены: к временным — длительность интервала QTe (от начала зубца Q до конца зубца Т), скорректированная длительность интервала QTe — (QTeс), **определенная по формуле Bazett, минимальные и максимальные значения QT, дисперсия (вариабельность) дQTeс и нормированная по частоте ритма и вариационному размаху интервала RR дисперсия QTeс — (дQTeс/VRV) [6]; к скоростным — амплитуда восходящего (Т1) и нисходящего (Т2) колена исходного зубца Т, а также их математические отношения: Т2/Т1, Т2+Т1, Т1+Т2/Т2/Т1 и Т2/ RTe-RTa (RTe — вершина зубца R и конец зубца Т, RTa — вершина зубца R и вершина зубца Та) [15]. Производилось измерение интервала RR, вариационного размаха RR (BP (RR))**

и вычисление VRV, **который отражает степень синусовой аритмии, нормированной по частоте и вариационному размаху RR.**

При статистической обработке данных рассчитывались средние величины (М) и стандартное отклонение (SD), достоверность различий оценивалась при помощи t-критерия Стьюдента и однофакторного дисперсионного анализа.

Результаты

Показатели, характеризующие длительность интервала QT, т. е. его среднее, максимальное и минимальное значения не зависели от локализации ИМ и были практически одинаковыми, так же как и вариабельность (дисперсия) интервала QT. Наблюдалась тенденция к большей симметричности зубца Т при переднем ИМ, по сравнению с ИМ задней стенки.

Особенно обращало на себя внимание статистически достоверное увеличение нормированной по частоте дисперсии интервала QT (дQTeс/VRV) при переднем ИМ по сравнению с ИМ задней локализации, что, вероятно, может отражать большую негетогенность реполяризации миокарда у данной гр. больных, связанную со значительно массой некротизированного миокарда, и быть предиктором худшего прогноза у этих больных (таблица 2).

В литературе описано уменьшение пространственной дисперсии реполяризации миокарда [26,29,35], в случае сохранения жизнеспособности миокарда после реперфузии, поэтому был выполнен анализ выбранных показателей реполяризации миокарда в зависимости от эффективности проведенной ТЛТ (таблица 3). Только два показателя достоверно отличались у больных с эффективной и неэффективной ТЛТ: BP (Т2/Т1) и дQTeс/VRV, первый из которых можно считать отражением изменения во времени морфологии зубца Т, а второй отражением вариабельности интервала QT с учетом частоты сердечных сокращений (ЧСС) и выраженности синусовой аритмии, что подтверждает предположение о возможной связи увеличения этих показателей с худшим прогнозом заболевания. Причем статистическая достоверность этих показателей отмечалась только при локализации очага ИМ в передней стенке, что связано с большей зоной поражения миокарда.

При сравнении двух гр. в зависимости от эффективности проведенной ТЛТ по клинко-анамнестическим данным — функциональный класс стенокардии, фракция выброса, наличие осложнений ИМ — достоверность различия признаков отсутствовала.

Обсуждение

Возможности использования поверхностной ЭКГ для стратификации риска больных ИБС

Таблица 1

Общая характеристика обследованных пациентов

Параметры	Частота признака в %
Пол:	
Мужчины	n=101
Женщины	n=15
Средний возраст, лет	54,9±8,5
ИБС в анамнезе (ИМ, стенокардия), %	35,9
СД в анамнезе, %	11,7
АГ в анамнезе, %	54,5
Избыточный вес (ИМТ> 25 кг/м ²), %	43,4
Локализация ИМ, %	
Передняя стенка	52,4
Задняя стенка	47,6
Гепарин в/в инфузия, %	28,3
Фондапаринукс, %	71,7
Аспирин, %	100
β-адреноблокаторы	
в/в при поступлении, %	19,3
внутри, в период госпитализации, %	91,7
ИАПФ, %	95,86
Клопидогрел, %	65,5

Примечание: СД — сахарный диабет; АГ — артериальная гипертония; ИМТ — индекс массы тела, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

Таблица 2

Показатели вариабельности сердечного ритма, временной дQT и первой производной ЭКГ в зависимости от локализации ИМ у обследованных пациентов

Показатель	ИМ задней стенки n=57 M±SD	ИМ передней стенки n=69 M±SD	Средние показатели n=116 M±SD
RR ср	1021,80±154,50	888,98±153,70*	939,06±165,33
BP (RR)	197,57±76,43	156,44±97,81	170,37±87,03
VRV	19,11±5,98	16,9±8,23	17,59±7,23
T2/T1	1,21±0,43	1,32±0,31	1,25±0,35
T2+T1	45,35±20,09	59,64±41,35	52,07±33,06
BP (T2/T1)	1,06±0,65	1,06±0,47	1,06±0,55
T2/Rte-RTa	0,29±0,22	0,39±0,26	0,34±0,24
QTec	443,01±39,02	440,62±34,35	440,83±37,33
QTec min	414,22±39,03	414,45±34,58	413,27±37,68
QTec max	473,01±41,50	469,86±35,41	469,41±39,40
BP (QTec)	58,79±14,65	55,41±16,99	57,43±15,35
T1+T2/T2/T1	43,14±26,28	48,64±42,71	46,11±38,14
DQTec/VRV	3,37±1,12	4,44±2,44*	3,71±1,63

Примечание: RR ср — средний интервал RR; BP (RR) — вариационный размах RR; VRV, DQTec/VRV — степень синусовой аритмии, нормированной по частоте и вариационному размаху RR; QTec — скорректированная длительность интервала QTec, QTec max — максимальная длительность скорректированного интервала QTec, QTec min — минимальная длительность скорректированного интервала QTec, BP (QTec) — вариационный размах QTec; BP (T2/T1) — вариационный размах T2/T1, T2/T1, T2+T1, T1+T2/T2/T1 и T2/ Rte-RTa — математические отношения амплитуды восходящего (T1) и нисходящего (T2) колена исходного зубца T; * — p<0,05.

до настоящего времени остается предметом дискуссии, в т.ч., и из-за противоречивости данных, полученных разными исследователями [21], особенно для ПдQT, что связывается как с трудностью определения конечной части зубца Т, так и большим влиянием морфологии последнего.

Есть данные, что дQT определяется взаимодействием 3 факторов: амплитуды пространственной петли Т, ее ширины и количеством анализируемых отведений. Узкие и длинные Т-петли проявля-

ются на ЭКГ малой величиной дQT, а широкие и низкие пространственные Т-петли — увеличением дQT [28].

Морфология зубца Т в разных отведениях ЭКГ играет важную роль в предсказании кардиоваскулярного риска как у мужчин, так и женщин, существенно влияя на величину дQT [31], а морфология петли Т по данным векторкардиографии более чувствительна и выражена при ишемии миокарда, чем ПдQT [30].

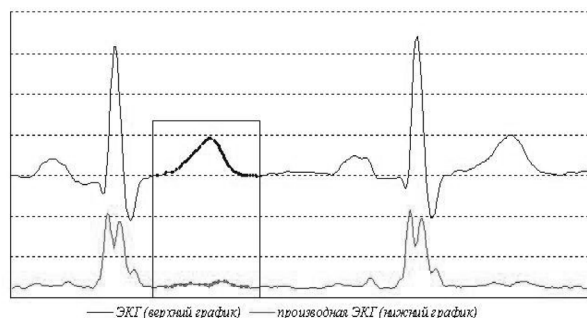


Рис. 1 Участок ЭКГ и соответствующий ему график производной ЭКГ.

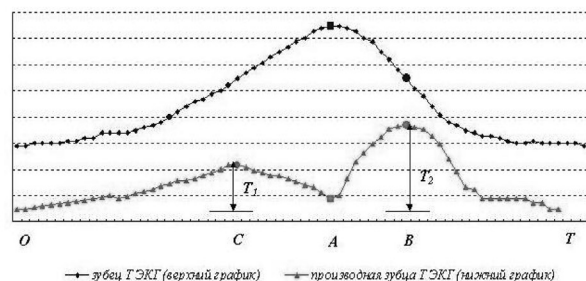


Рис. 2 Участок ЭКГ и соответствующий ему график производной, отражающих зубец Т ЭКГ.

Таблица 3

Показатели вариабельности сердечного ритма, временной ДQT и первой производной ЭКГ в зависимости от эффективности проведенной ТЛТ у обследованных пациентов

Показатель	ТЛТ- n=42	ТЛТ+ n=74	ИМ передней стенки	
			Неэффект n=34	Эффект n=35
RR ср	842,44±164,70	985,89±146,13	854,89±180,31	920,63±122,46
BP (RR)	140,00±91,92	185,09±81,95	125,85±95,73	184,86±94,16
VRV	15,91±7,96	18,41±6,82	13,73±7,02	19,85±9,54
T2/T1	1,35±0,33	1,19±0,36	1,29±0,31	1,34±0,33
T2+T1	49,48±29,4	53,33±35,08	49,87±30,89	70,21±49,54
BP (T2/T1)	1,24±0,45	1,02±0,59*	1,12±0,49	0,99±0,45*
T2/Rte-RTa	0,35±0,21	0,34±0,25	0,34±0,21	0,44±0,3
QTec	441,32±40,39	440,58±36,38	443,42±40,78	438,02±28,46
QTec min	413,74±38,57	413,03±37,84	417,05±39,44	412,04±30,71
QTec max	469,79±44,03	469,22±37,62	473,06±43,2	466,89±27,65
BP (QTec)	54,8±15,48	23,33±21,17	56,00±17,48	54,86±17,17
T1+T2/T2/T1	37,80±23,9	50,14±43,17	39,43±25,12	48,88±13,28
DQTec/VRV	4,12±1,98	3,48±1,4*	4,79±2,59	3,33±2,15*

Примечание: RR ср — средний интервал RR; BP (RR) — вариационный размах RR; VRV, DQTec/VRV — степень синусовой аритмии, нормированной по частоте и вариационному размаху RR; QTec — скорректированная длительность интервала QTec, QTec max — максимальная длительность скорректированного интервала QTec, QTec min — минимальная длительность скорректированного интервала QTec, BP (QTec) — вариационный размах QTec; BP (T2/T1) — вариационный размах T2/T1, T2/T1, T2+T1, T1+T2/T2/T1 и T2/Rte-RTa — математические отношения амплитуды восходящего (T1) и нисходящего (T2) колена исходного зубца Т; * — $p < 0,05$.

Изменения реполяризации миокарда в течение короткого промежутка времени (“от сокращения к сокращению”, beat-to-beat), служащие предпосылкой для развития желудочковых нарушений ритма сердца находят отражение в альтернации зубца Т [2,25,34].

Известно, что график первой производной представляет график динамики скорости распространения реполяризации по миокарду, которая, согласно ряду исследований, изменяется при ряде патологических состояний, в частности, при ИБС, а ее анализ позволяет более полно оценивать процессы реполяризации миокарда с учетом морфологии зубца Т [3,9,16,17], например, при ишемии

миокарда зубец Т симметричен, узкий, с заостренной вершиной [10].

Предложенные параметры оценки временной дQT и временной изменчивости скоростных характеристик зубца Т (BP T2/T1, дQTec/VRV) могут использоваться для риск-стратификации больных ИМ, по аналогии с используемыми в настоящее время параметрами и индексами временной дQT [19,20,23,33]. Вышеперечисленные параметры могут использоваться для оценки реперфузии после проведенной ТЛТ, являясь быстрым и малозатратным методом по сравнению с эталонными методами инвазивной визуализации — КАГ.

Литература

- Болдуева С.А., Жук В.С., Леонова И.В. и др. Диагностическое значение поздних потенциалов желудочков, вариабельности сердечного ритма и дисперсии интервала Q-T у больных инфарктом миокарда. Кардиология 2002; 1: 70-5.
- Ватулин Н.Т., Калинин Н.В., Шевелев А.Н. Роль альтернации Т-волны электрокардиограммы в прогнозировании риска внезапной сердечной смерти. Кардиология 2009; 11: 46-50.
- Волкова Э.Г., Калаев О.Ф., Ковынев А.Р. Диагностические возможности первой производной ЭКГ в оценке состояния коронарной артерии у больных ишемической болезнью сердца. Тер архив 1990; 3: 35-8.
- Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Российские рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов, 2007. www.cardiosite.ru

5. Довгалецкий П.Я., Рыбак О.К., Бурлака А.Н. Временная негомогенность реполяризации миокарда желудочков у практически здоровых людей: нормативные значения длительности и дисперсии интервала QT и его производных. Вестник аритм 2006; 44: 30-4.
6. Довгалецкий П.Я., Рыбак О.К., Бурлака А.Н. и др. Влияние синусовой аритмии на показатели временной дисперсии интервала QT у практически здоровых лиц и больных ишемической болезнью сердца. Кардиоваск тер профил 2007; 6(7): 41-6.
7. Макаров Л.М., Чупрова С.Н., Киселева И.И. Сравнение способов измерения интервала Q-T и их клиническое значение. Кардиология 2004; 5: 71-3.
8. Макарычева О.В., Васильева Е.Ю., Радзевич А.Э. Динамика дисперсии интервала QT при остром инфаркте миокарда и ее прогностическое значение. Кардиология 1998; 7: 43-6.
9. Маколкин В.И., Морозова Н.С., Нефедова Г.А. Особенности скоростных и временных параметров при вторичных изменениях периода поляризации. Кардиология 1988; 8: 55-9.
10. Маколкин В.И., Носова О.Р., Морозова Н.С. Изменения первой производной ЭКГ при ишемической болезни сердца. Кардиология 2009; 1: 14-8.
11. Никитин Ю.П., Кузнецов А.А., Малютин С.К. и др. Прогностическое значение длительности и дисперсии интервалов Q-T и R-R в общей популяции Новосибирска. Кардиология 2002; 2: 76-83.
12. Пархоменко А.Н., Иркин О.И., Брыль Ж.В. и др. Увеличение дисперсии интервала QT электрокардиограммы у больных острым инфарктом миокарда. Кардиология 2000; 8: 24-9.
13. Пархоменко, А.Н. Шумаков А.В., Иркин О.И. Интервал Q-T ЭКГ: значение его дисперсии в качестве маркера аритмогенеза. Кардиология 2001; 4: 83-6.
14. Радзевич А.Э., Сметнев А.С., Попов В.В. Электрокардиографические маркеры риска внезапной сердечной смерти. Влияние ишемии и реваскуляризации миокарда. Кардиология 2001; 6: 99-104.
15. Рыбак О.К., Довгалецкий П.Я., Бурлака А.Н. и др. Возрастная и половая зависимость скоростных характеристик показателей реполяризации миокарда желудочков у практически здоровых обследованных. Фундамент исслед 2009; 7: 44-7.
16. Халфен Э.Ш., Сулковская Л.С. Клиническое значение исследования скоростных показателей зубца Т ЭКГ. Кардиология 1986; 6: 60-2.
17. Халфен Э.Ш., Сулковская Л.С., Клочков В.А. Диагностическое значение исследования скорости изменения разности потенциалов в период реполяризации желудочков у больных ишемической болезнью сердца Кардиология 1978; 6: 55-62.
18. Aitchison JD, Campbell RWF, Higham PD. Time dependent variability of QT dispersion after acute myocardial infarction and its relation to ventricular fibrillation: a prospective study. Heart 2000; 84: 504-8.
19. Atiga WL, Calkins H, Lawrence JH, et al. Beat-to-beat repolarization lability identifies patients at risk for sudden cardiac death. J Cardiovasc Electrophysiol 1998; 9: 899-908.
20. Berger RD, Kasper EK, Baughman KL, et al. Beat-to-beat QT interval variability. Novel evidence for repolarization lability in ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. Circulation 1997; 96: 1557-65.
21. Buxton AE. Risk stratification for sudden death in patients with coronary artery disease. Heart Rhythm 2009; 6(6): 836-47.
22. Glancy JM, Garrant CJ, Woods KL, de Bono DP. QT dispersion and mortality after myocardial infarction. Lancet 1995; 345: 1553-5.
23. Haigney MC, Zareba W, Gentlesk PJ, et al. QT interval variability and spontaneous ventricular tachycardia or fibrillation in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II. JACC 2004; 44: 1481-7.
24. Higham PD, Furniss SS, Campbell RWF. QT dispersion and components of the QT interval in ischemia and infarction. Br Heart J 1995; 73: 32-6.
25. Ikeda T, Yoshino H, Sugi K, et al. Predictive value of microvoltage T-wave alternans for sudden cardiac death in patients with preserved cardiac function after acute MI: results of a collaborative cohort study. JACC 2006; 48: 2268-74.
26. Ikonomidis I, Athanassopoulos G, Karatasakis G, et al. Dispersion of ventricular repolarization is determined by the presence of myocardial viability in patients with old myocardial infarction. A dobutamine stress echocardiography study. Eur Heart J 2000; 21: 446-56.
27. Jensen S, Lundahl G, Bergfeldt L. Changes in ventricular repolarization during percutaneous transluminal coronary angioplasty in humans assessed by QT interval, QT dispersion and T vector loop morphology. J Intern Med 2000; 248(2): 126-36.
28. Kors JA, van Herpen G, van Bommel JH. QT Dispersion as an Attribute of T-Loop Morphology. Circulation 1999; 99: 1458-63.
29. Moreno FL, Villanueva MT, Karagounis LA, for the TEAM-2 Study Investigators: Reduction in QT interval dispersion by successful thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: Circulation 1994; 90: 94-100.
30. Nowinski K, Jensen S, Lundahl G, et al. Changes in ventricular repolarization during percutaneous transluminal coronary angioplasty in humans assessed by QT interval, QT dispersion and T vector loop morphology. J Intern Med 2000; 248 (2): 126-36.
31. Okin PM, Fabsitz RR, Lee ET, et al. Principal Component Analysis of the T Wave and Prediction of Cardiovascular Mortality in American Indians. The Strong Heart Study. Circulation 2002; 105: 714-9.
32. Piccirillo G, Germano G, Quaglione R, et al. QT-interval variability and autonomic control in hypertensive subjects with left ventricular hypertrophy. Clin Sci 2002; 102: 363-71.
33. Piccirillo G, Magr D, Matera S, et al. QT variability strongly predicts sudden cardiac death in asymptomatic subjects with mild or moderate left ventricular systolic dysfunction: a prospective study. Eur Heart J 2007; 28: 1344-50.
34. Rosenbaum D, Jackson L, Smith J. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. N Engl J Med 1994; 330: 235-41.
35. Schneider CA, Voith E, Baer FM. QT Dispersion Is Determined by the Extent of Viable Myocardium in Patients With Chronic Q-Wave Myocardial Infarction. Circulation 1997; 96: 3913-20.
36. Spargias KS, Lindsay SJ, Kwar GI, et al. QT dispersion as a predictor of long-term mortality in patients with acute myocardial infarction and clinical evidence of heart failure. Eur Heart J 1999; 20: 1158-65.
37. Thygesen K, Alpert JS, White HD on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J 2007; 28: 2525-38.
38. Tomassoni G, Pisano E, Gardner L, et al. QT prolongation and dispersion in myocardial ischaemia and infarction. J Electrocardiol 1998; 30: 187-90.
39. Yunus A, Gillis AM, Duff HJ, et al. Increased precordial QTc dispersion predicts ventricular fibrillation during acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1996; 78: 706-8.
40. Zabel M, Malik M, Hnatkova K, et al. Analysis of T-Wave Morphology From the 12-Lead Electrocardiogram for Prediction of Long-Term Prognosis in Male US Veterans. Circulation 2002; 105: 1066-70.
41. Zabel M, Acar B, Klingenhoven T, et al. Analysis of 12-Lead T-Wave Morphology for Risk Stratification After Myocardial Infarction. Circulation 2000; 102: 1252-7.
42. Zaputovic L, Mavric Z, Zaninovic-Jurjevic T, et al. Relationship between QT dispersion and the incidence of early ventricular arrhythmias in patients with acute myocardial infarction. Int J Cardiol 1997; 62: 211-6.

Поступила 26/02-2010

Частота желудочковых аритмий и возможности их лечения препаратом омега-3 полиненасыщенных жирных кислот у больных в течение года после инфаркта миокарда

Н.Г. Гоголашвили, М.В. Литвиненко, Т.Н. Почикаева*, Е.С. Вавитова, Л.С. Поликарпов, Н.Я. Новгородцева

Учреждение РАМН НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН. Красноярск, Россия

Ventricular arrhythmia prevalence and treatment with omega-3 polyunsaturated fatty acids in patients who suffered myocardial infarction within the last year

N.G. Gogolashvili, M.V. Litvinenko, T.N. Pochikaeva*, E.S. Vavitova, L.S. Polikarpov, N.Ya. Novgorodtseva

Research Institute of Medical Problems of the North, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences. Krasnoyarsk, Russia

Цель. Изучить частоту желудочковых аритмий (ЖА) у больных в течение года после инфаркта миокарда (ИМ), оценить лечение препаратом омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в течение 6 мес.

Материал и методы. Обследованы 370 пациентов после ИМ, проводилось холтеровское мониторирование (ХМ) электрокардиограммы с оценкой ЖА в зависимости от пола и возраста. Выделено 56 пациентов с желудочковыми экстрасистолами (ЖЭ) от 500 до 1000 за сут.: I группа (гр.) (n=30) — получали омега-3 ПНЖК 1 г/сут. в течение 6 мес.; II гр. (контрольная — ГК) (n=26).

Результаты. У больных с ЖА среднее количество ЖЭ — 374,6. Увеличивалось количество ЖЭ с возрастом: со 185,4 ЖЭ у пациентов 30-59 лет до 574,3 ЖЭ у больных ≥ 60 лет ($p=0,002$). У мужчин в возрасте ≥ 60 лет количество ЖЭ за сут. больше, чем у мужчин 30-59 лет ($p=0,001$). Через 6 мес. у пациентов, принимавших омега-3 ПНЖК, снизилось количество ЖЭ с 699 до 139 ($p=0,004$), частая ЖЭ с 93,3 % до 40 % ($p=0,00001$), парная ЖЭ с 83,3 % до 46,7 % ($p=0,003$), 4Б градация с 50 % до 20 % ($p=0,02$), частота высоких градаций ЖЭ (3-5) с 83,3 % до 50 % ($p=0,006$). В ГК положительная динамика отсутствовала.

Заключение. У большинства больных в течение года после ИМ регистрируются редкие ЖЭ. Увеличивается частота и количество ЖЭ с возрастом у мужчин и в обследованной гр. в целом. У женщин с возрастом увеличивается частота ЖА. Через 6 мес. у пациентов, принимающих омега-3 ПНЖК, снижаются количество ЖЭ за сут., частота градаций 2, 3, 4А, 4Б и высоких градаций ЖЭ в целом, в ГК возросла 4Б градация.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, желудочковые нарушения ритма, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, холтеровское мониторирование.

Aim. To study the prevalence of ventricular arrhythmias (VA) in the patients who suffered myocardial infarction (MI) within the last year; to evaluate the effects of the treatment with omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) for 6 months.

Material and methods. In total, 370 MI patients underwent 24-hour Holter monitoring of electrocardiogram (ECG), with the subsequent VA analysis by age and gender. Fifty six patients had 500-100 ventricular extrasystoles (VE) registered in 24 hours. Group I (n=30) received omega-3 PUFA (1 g/d) for 6 months; Group II patients (n=26) were controls.

© Коллектив авторов, 2011

e-mail: ptn-09@mail.ru

Тел.: 8 (391) 256-81-14

[Гоголашвили Н.Г. — в.н.с. клинического отделения мониторинга соматической патологии и прогнозирования здоровья, Литвиненко М.В. — очный аспирант по специальности кардиология, Почикаева Т.Н. (*контактное лицо) — очный аспирант по специальности кардиология, Вавитова Е.С. — очный аспирант по специальности кардиология, Поликарпов Л.С. — руководитель клинического отделения мониторинга соматической патологии и прогнозирования здоровья, Новгородцева Н.Я. — с.н.с. клинического отделения мониторинга соматической патологии и прогнозирования здоровья].

Results. In patients with VA, the mean number of VE reached 374,6. The daily VE number increased with age: from 185,4 in people aged 30-59 years to 574,3 in participants aged 60 years or older ($p=0,002$). In men aged ≥ 60 years, the daily VE number was greater than in men aged 30-59 years ($p=0,001$). After 6 months of the omega-3 PUFA treatment, Group I demonstrated reduced prevalence of all VE (from 699 to 139; $p=0,004$), as well as a decrease in the percentage of frequent VE (from 93,3 % to 40 %; $p=0,00001$), paired VE (from 83,3 % to 46,7 %; $p=0,003$), Grade 4B VE (from 50 % to 20 %; $p=0,02$), and all high-grade (3-5) VE (from 83,3 % to 50 %; $p=0,006$). No positive dynamics was observed for the control Group II.

Conclusion. In most patients who suffered MI within the last year, the prevalence of VE was relatively low. The VA prevalence and daily VE number increased with age, both in all examined patients and in men only. In women, advanced age was linked to an increased VA prevalence. Omega-3 PUFA treatment for 6 months was associated with a reduction in the daily VE number and the prevalence of Grade 2, 3, 4A, 4B, and all high-grade VE. In the controls, the prevalence of Grade 4B VE increased.

Key words: Myocardial infarction, ventricular arrhythmias, omega-3 polyunsaturated fatty acids, Holter ECG monitoring.

Уровень смертности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), остается высоким, несмотря на значительный прогресс в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В течение первого года после перенесенного ИМ у пациентов риск внезапной сердечной смерти (ВСС) самый высокий вследствие возникновения злокачественных желудочковых аритмий (ЖА) [1,2]. По данным некоторых авторов [3,4,16] желудочковые тахикардии является причиной смерти 40-50 % всех больных, умерших в течение 1 года после ИМ. Желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) встречается у больных ИМ в 90-95 % случаев. ЖЭ в первые часы и дни ИМ регистрируются более чем у 2/3 больных, а в подостром периоде — более чем у половины больных. Частота нарушений ритма в разные периоды ИМ не одинакова. ЖА часто наблюдаются в постгоспитальной фазе острого ИМ (ОИМ) [5,6]. В ряде исследований было установлено, что более высокая летальность отмечается у больных со сложными ЖА, включая желудочковую тахикардию (ЖТ), политопную экстрасистолию, бигеминию и куплеты, а также у больных с частой ЖЭ [7,10]. Таким образом, возрастание градаций ЖА у больных с органическим поражением сердца также сопряжено с увеличением риска аритмической ВСС [11,13].

В крупных исследованиях DART (the Diet and Reinfarction Trial), GISSI Prevenzione (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico — Prevenzione) получены данные о пользе применения ω -3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) — эйкозапентаеновой (ЭПК) и докозагексаеновой (ДГК) — у пациентов после ИМ (снижение риска ВСС 29 %-45 %). Основой положительного влияния ω -3 ПНЖК является антиаритмический эффект. Ряд исследований посвящено влиянию ω -3 ПНЖК на количество ЖЭ за сут., реже изучалось их влияние на отдельные градации [8,9]. Результаты этих исследований неоднозначны. В исследованиях ряда авторов [14,17] было выявлено положительное влияние ω -3 ПНЖК при различных заболеваниях ССЗ на количество ЖЭ за сут.,

на количество эпизодов парных ЖЭ [17], кратковременных пароксизмов ЖТ [14,18]. В то же время в работах других авторов положительного влияния ω -3 ПНЖК не выявлено [19,20]. Возможно, что такое различие в результатах было связано с использованием различных форм и концентраций ω -3 ПНЖК, в т.ч. и в виде диет. Важным аспектом является длительность приема ω -3 ПНЖК, что связано со встраиванием ПНЖК в клеточную мембрану, в т.ч. мембрану эритроцита [21]. В последнее время было предложено определение индекса ω -3 ПНЖК, который представляет собой процент ω -3 ПНЖК (ЭПК и ДГК) среди других ЖК в эритроцитах. Увеличение этого параметра коррелирует со снижением риска ВСС [22].

Целью настоящего исследования является изучение частоты желудочковых нарушений ритма (ЖНР) у больных в течение года после ИМ и оценить возможность их лечения препаратом ω -3 ПНЖК в течение 6 мес.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе кардиологического отделения научно-исследовательского института медицинских проблем Севера СО РАМН.

С целью изучения частоты ЖНР были обследованы 370 больных в течение года после ОИМ в возрасте ≥ 30 лет: 267 мужчин (72,2 %), 103 женщин (27,8 %). Средний возраст обследованных мужчин — $57 \pm 0,56$ лет, средний возраст женщин — $65 \pm 0,83$ лет. У обследованных в 54,6 % случаев имел место Q-ИМ, у 45,4 % больных — неQ-ИМ. В течение первых 3 мес. после ОИМ обследованы 134 (36,2 %) пациента, в период 4-6 мес. — 74 (20 %), от 7-9 мес. — 51 (13,8 %), 10-12 мес. — 111 (30 %) пациентов. Из сопутствующих заболеваний наиболее часто отмечалась артериальная гипертензия (АГ) у 89,1 % больных. Стенокардия I функционального класса (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов зарегистрирована у 16,2 % больных, II ФК — у 56,6 %, III ФК — у 26,1 % больных. Отмечены такие заболевания, как сахарный диабет (СД) у 6,3 % обследованных, бронхиальная астма у 1,3 %, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе — у 5,3 % больных.

Всем пациентам на фоне назначенной стандартной терапии проводилось анкетирование, клинический

осмотр с измерением артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), запись стандартной электрокардиограммы (ЭКГ), 24-часовое холтеровское мониторирование (ХМ) с использованием кардиорегистраторов SHILLER MT-100 и MT-101. Длительность исследования в среднем составляло 24±1,1ч. В ходе ХМ больные вели дневники самооценки, в которых фиксировали физические нагрузки, самочувствие, время приема лекарственных средств (ЛС), отдыха и сна. ЖЭ классифицировались по градациям Lown B., Wolf M. [12]. Результаты обследования оценивались в зависимости от пола и возраста пациентов.

С целью оценки эффективности препарата ω-3 ПНЖК для лечения ЖНР была отобрана группа (гр.) больных в течение года после ИМ. Критериями включения пациентов в исследование являлось среднее количество ЖЭ за сут. по результатам ХМ от 500 до 1000, подтвержденный ИМ в анамнезе в течение 1 года. Критериями исключения служили устойчивые пароксизмы ЖТ, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III-IV класса по NYHA, фибрилляция предсердий, нестабильная стенокардия, тяжелые декомпенсированные сопутствующие заболевания, СД в стадии декомпенсации, хроническая почечная или печеночная недостаточность, онкологические заболевания.

После обследования по данным критериям были отобраны 56 пациентов, из которых после подписания информированного согласия сформированы две гр.: I гр. (основная — ОГ; n=30) (21 мужчина и 9 женщин), получавших дополнительно к стандартной, назначенной амбулаторно, терапии препарат ω-3 ПНЖК, в дозе 1 г/сут., в течение 6 мес.; II гр. (контрольная — ГК; n=26) (20 мужчин и 6 женщин), получавших только

ранее назначенную терапию. Деление пациентов на гр. не было рандомизировано. Все пациенты в течение 6 мес. наблюдались амбулаторно: ежемесячно проводился клинический осмотр, сбор жалоб, контроль принимаемой терапии, в конце исследования проведено контрольное ХМ. Средний возраст пациентов I гр. — 60,7±8,6, II гр. — 61±9,7 лет (p>0,05). Пациенты ОГ и ГК не различались по частоте назначения отдельных классов ЛС: в I гр. антиагреганты принимали 76,7 %, β-адреноблокаторы (β-АБ) — 83,3 %, статины — 50,0 %, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) — 86,7 %, нитраты — 46,7 %, диуретики (Д) — 33,3 %, антагонисты кальция (АК) — 20,0 %, антиаритмики — 26,7 %; в ГК принимали антиагреганты — 84,6 %, β-АБ — 84,6 %, статины — 53,9 %, ИАПФ — 76,9 %, нитраты — 50,0 %, Д — 42,3 %, АК — 15,4 %, антиаритмики — 4 (15,4 %) пациента.

По результатам ХМ в ОГ количество ЖЭ составило 699: нижний квартиль (НК) 553, верхний квартиль (ВК) 800, в ГК — 748: НК 565, ВК 926 (p=0,58). Таким образом, гр. не различались по количеству ЖЭ за сут.

Результаты ХМ интерпретировались по стандартным критериям. Контрольное ХМ проводилось через 6 мес.

Статистический анализ данных выполняли с использованием пакетов программ “Statistica 6.0”. Для получения описательных характеристик изучаемых переменных — частот, распределений, средних и стандартных ошибок, использовались соответствующие процедуры “Statistica 6.0”. Для сравнения количественных признаков внутри 1 гр. использовался критерий Уилкоксона, сравнение количественных признаков между гр. — критерий Манна-Уитни, сравнение качественных признаков — процентное отношение, точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Таблица 1

Среднее количество ЖЭ за сут. у больных с желудочковой экстрасистолой в течение года после ИМ в зависимости от пола и возраста

Среднее количество ЖЭ	Больные с желудочковой экстрасистолой		
	а. мужчины	б. женщины	с. все
1. Больные с ЖЭ	410,4 (7, 316)	267,2 (6, 347)	374,6 (6, 318)
2. В возрасте 30-59 лет	192,9 (5, 164)	118,7 (1, 112)	185,4 (5,164)
3. В возрасте ≥ 60 лет	757,9 (13, 560)	306,0 (7, 391)	574,3 (12, 510)

Примечание: p2а-3а=0,001, p2с-3с=0,002. В остальных случаях сравнения p>0,05; центральные тенденции описаны медианой и интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля).

Таблица 2

Частота ЖЭ по данным ХМ у больных в течение первого года после ИМ в зависимости от пола и возраста

Возрастные гр.	Число обследованных		Частота ЖЭ				Все
			Мужчины		Женщины		
	Мужчины	Женщины	n	%	n	%	
1. 30-59 лет	168	29	150	89,3 % а	17	58,6 % с	84,8 % е
2. ≥ 60 лет	99	74	96	97,0 % б	65	87,8 % d	93,1 % f
3. Всего	267	103	246	92,1 % г	82	79,6 % t	328

Примечание: p (а-б)=0,02, p (с-d)=0,0009, p (е-f)=0,01, p (а-с)=0,00001, p (b-d)=0,01, p (r-t)=0,0007. В остальных случаях сравнения p>0,05.

Таблица 3

Распространенность отдельных градаций ЖНР в ОГ и ГК в ходе исследования

группа	Градации Lown B., Wolf M.	В начале исследования - I	Через 6 мес. — 2	p 1-2
I	1 градация	2 (6,7 %)	18 (60,0 %)	0,00001
II	1 градация	1 (3,9 %)	5 (19,2 %)	0,1
	p I-II	0,56	0,002	
I	2 градация	28 (93,3 %)	12 (40,0 %)	0,00001
II	2 градация	25 (96,1 %)	21 (80,8 %)	0,1
	p I-II	0,56	0,002	
I	Высокие градации в целом	25 (83,3 %)	15 (50,0 %)	0,006
II	Высокие градации в целом	21 (80,8 %)	20 (76,9 %)	0,5
	p I-II	0,54	0,04	
I	3 градация	10 (33,3 %)	4 (13,4 %)	0,06
II	3 градация	11 (42,3 %)	15 (57,7 %)	0,2
	p I-II	0,34	0,0006	
I	4А градация	25 (83,3 %)	14 (46,7 %)	0,003
II	4А градация	17 (65,4 %)	17 (65,4 %)	0,6
	p I-II	0,11	0,13	
I	4Б градация	15 (50,0 %)	6 (20,0 %)	0,02
II	4Б градация	3 (11,5 %)	11 (42,3 %)	0,01
	p I-II	0,002	0,06	
I	5 градация	0	0	-
II	5 градация	0	1 (3,9 %)	-
	p I-II	-	-	

Результаты и обсуждение

Обследованы 370 больных в течение года после ОИМ. Проанализированы 370 записей ХМ, у 328 (88,6 %) больных регистрировалась ЖЭ. По результатам ХМ среднее количество ЖЭ в гр. лиц с данным нарушением за сутки составило — 374,6 (НК 6, ВК 318). При анализе среднего количества ЖЭ в зависимости от пола и возраста получены следующие результаты (таблица 1).

В обследованной гр. больных отмечалось достоверное увеличение среднего количества ЖЭ с возрастом: со 185,4 ЖЭ в гр. 30-59 лет до 574,3 ЖЭ в гр. ≥ 60 лет ($p=0,002$). У мужчин в возрасте ≥ 60 лет среднее количество ЖЭ за сут. значительно больше по сравнению с мужчинами более молодой возрастной категории ($p=0,001$). У женщин достоверных различий между отдельными возрастными категориями не отмечалось ($p=0,1$).

При анализе частоты регистрации ЖЭ в отдельных возрастных категориях отмечалось значимое увеличение этого параметра с возрастом. У мужчин в возрасте 30-59 лет ЖЭ наблюдалась в 89,3 %, в гр. ≥ 60 лет 97,0 % случаев ($p=0,02$). У женщин также отмечалось увеличение частоты ЖЭ с возрастом: 58,6 % и 87,8 %, соответственно ($p=0,0009$). В целом, в гр. 30-59 лет ЖЭ регистрировалась в 84,8 % случаев, ≥ 60 лет — в 93,1 % ($p=0,01$) (таблица 2).

При оценке частоты регистрации ЖЭ в возрасте 30-59 лет между мужчинами и женщинами выявлены достоверные различия: 89,3 % и 58,6 %, соответственно ($p=0,00001$). В возрастной категории

≥ 60 лет у мужчин такие нарушения регистрировались в 97,0 %, у женщин в 87,8 % случаев ($p=0,01$). В целом, у мужчин, перенесших ИМ, ЖЭ регистрировали достоверно чаще, чем у женщин: 92,1 % и 79,6 %, соответственно ($p=0,0007$).

При оценке ЖЭ по частоте отдельных градаций преимущественно регистрировалась редкая ЖЭ у 53,2 %, частая — у 8,0 % больных, политопная ЖЭ — у 5,8 %, парные и групповые ЖЭ выявлены у 18,7 % и 14,0 % от всех случаев ЖЭ, соответственно, реже всего регистрировали ранние ЖЭ типа “R на T”. При анализе частоты отдельных градаций ЖЭ у мужчин и женщин были получены следующие результаты. Редкая ЖЭ наблюдалась у 52,2 % обследованных мужчин и 56,0 % обследованных женщин. Частая ЖЭ имела место у мужчин в 6,6 % случаев, у женщин — 12,2 %. Политопная ЖЭ регистрировалась в 6,9 %, и 2,5 %, парная ЖЭ в 18,4 % и 19,5 % случаев, групповая ЖЭ в 15,5 % и 9,8 % случаев у мужчин и женщин, соответственно. Ранние ЖЭ типа “R на T” у мужчин выявлялись в 0,4 % случаев, у женщин такую градацию не регистрировали. Достоверных различий в частоте отдельных градаций между мужчинами и женщинами не отмечалось.

Из всех обследованных выделена гр. больных с количеством ЖЭ от 500 до 1000 за сут. для изучения влияния препарата ω -3 ПНЖК.

Через 6 мес. по данным контрольного ХМ в ОГ отмечалось достоверное снижение количества ЖЭ за сут. с 699 до 139 ($p=0,004$). В ГК в конце

исследования достоверно значимого изменения количества ЖЭ не произошло: 748 ЖЭ за сут. в начале исследования, 701,5 ЖЭ за сут. — через 6 мес. ($p=0,52$). Если исходно между гр. не отмечалось достоверных различий в количестве ЖЭ за сут., то по окончании исследования в ОГ количество ЖЭ было достоверно меньше, чем в ГК ($p=0,0044$). Такая динамика согласуется с данными исследования, в котором на фоне приема препарата ω -3 ПНЖК в течение 20 сут. у больных ОИМ наблюдалось снижение количества ЖЭ за сут. [15]. Однако в этом исследовании отсутствовала ГК.

В некоторых работах в основном оценивалось либо количество ЖЭ за сут., либо частота эпизодов градаций (в основном “пробежек” ЖТ) [20]. В настоящем исследовании по результатам ХМ оценивалось не только количество ЖЭ за сут., но и частота всех градаций по классификации Lown B., Wolf M. [17].

Исходно частота отдельных градаций ЖЭ в ОГ и ГК не отличалась (таблица 3). Только градацию 4Б значительно чаще регистрировали в ОГ по сравнению с ГК: 50 % и 11 % ($p=0,02$). ЖЭ 5 градации исходно не регистрировались в обеих гр. Существенных различий в частоте высоких градаций в целом (градации 3-5) не отмечалось.

На момент окончания исследования по данным контрольного ХМ в ОГ отмечалось достоверное уменьшение частоты ЖЭ с 93,3 % до 40,0 % ($p=0,00001$). Частота полиморфной ЖЭ незначительно снизилась с 33,3 % до 13,4 % ($p=0,06$). Статистически значимо реже регистрировались парные ЖЭ: у 83,3 % в начале и у 46,7 % пациентов в конце исследования ($p=0,003$); а также уменьшилось количество пациентов с 4Б градацией ЖЭ с 50,0 % до 20,0 % ($p=0,02$). Подобные результаты в отношении парных ЖЭ получены в исследовании [18], в котором на фоне диеты богатой ω -3 ПНЖК в течение 6 мес. отмечено достоверное снижение этой градации, а также в других исследованиях [19]. В целом, имело место снижение частоты высоких градаций ЖЭ (3-5)

с 83,3 % в начале исследования, до 50,0 % через 6 мес. лечения ($p=0,006$). Одновременно отмечалось увеличение частоты редкой ЖЭ с 6,7 % до 60,0 % ($p=0,00001$) за счет снижения частоты более высоких градаций.

В ГК через 6 мес. положительной динамики отмечено не было. Однако выявлено достоверное увеличение частоты градации 4Б с 11,5 % до 42,3 % ($p=0,01$), а также появление 5 градации у 1 пациента (3,9 %). Достоверные различия в частоте остальных градаций, а также в сумме высоких градаций в целом отсутствовали.

При сравнительном анализе результатов ХМ на момент окончания исследования в ОГ значимо реже, чем в ГК регистрировались ЖЭ 2 и 3 градаций ($p=0,002$, $p=0,0006$). Статистически значимых различий в конце исследования по регистрации 4А и 4Б градаций ЖЭ между ОГ и ГК не было. Это обусловлено более высокой исходной частотой данных градаций в ОГ. Следует отметить, что ЖЭ высоких градаций в целом в ОГ в конце исследования регистрировались значительно реже, чем в ГК ($p=0,04$).

Заключение

По данным ХМ у большинства больных в течение года после ИМ регистрируются ЖНР, в большинстве случаев редкая ЖЭ. Наблюдается значимое увеличение частоты ЖНР и среднего количества ЖЭ за сут. с возрастом в обследованной группе в целом. У женщин с возрастом отмечалось увеличение только частоты ЖНР. У мужчин достоверно увеличивалось количество ЖЭ за сут. с возрастом, а также у мужчин чаще регистрировались ЖНР.

У пациентов в течение года после перенесенного ИМ с ЖЭ прием высококонцентрированного препарата ω -3 ПНЖК в течение 6 мес. приводит к существенному снижению количества ЖЭ за сут., а также к достоверному снижению частоты градаций 2, 3, 4А, 4Б и высоких градаций ЖЭ в целом.

У пациентов из ГК после 6 мес. наблюдения чаще стала регистрироваться 4Б градация ЖЭ.

Литература

1. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Kleiger R, et al. The Multicenter Postinfarction Research Group. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation* 1984; 69: 250-8.
2. Kostos JB, Byington R, Friedman LM, et al. for the BHAT Study Group. Prognostic significance of ventricular ectopic activity in survivors of acute myocardial infarction. *JACC* 1987; 10: 231-42.
3. Hohnloser SH, Klingenhoven T, Zabel M, et al. T-wave alternans during exercise and atrial pacing in humans. *J Cardiovasc Electrophysiology* 1997; 8: 987-93.
4. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death: epidemiology, transient risk, and intervention assessment. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1187-97.
5. Winkle RA, Derrington DC, Schroeder JS. Characteristics of ventricular tachycardia in ambulatory patients. *Am J Cardiol* 1977; 39: 487.
6. Anderson KP, DeCamilla J, Moss AJ. Clinical significance of ventricular tachycardia (3 beats or longer) detected during ambulatory monitoring after myocardial infarction. *Circulation* 1978; 57: 890.
7. Kotler MN, Tabatznik B, Mower MM, Tominga S. Prognostic significance of ventricular ectopic beats with respect to sudden death in the late postinfarction period. *Circulation* 1973; 47: 1973.
8. Schulze RA, Strauss HW, Pitt B. Sudden death in the year following myocardial infarction: relation to ventricular premature contractions in the late hospital phase and left ventricular ejection fraction. *Am J Med* 1977; 62: 192.
9. Ruberman W, Weinblatt E, Goldberg JD, et al. Ventricular premature beats and mortality after myocardial infarction.

- N Engl J Med 1977; 297: 750-7.
10. Moss A, Schnitzler R, Green R, Decamilla J. Ventricular arrhythmias 3 weeks after acute myocardial infarction. *Ann Int Medicine* 1971; 75: 837-41.
 11. Lown B, Wolf M. Approaches to sudden death from coronary heart disease. *Circulation* 1971; 44: 130-42.
 12. Vismara LA, Amsterdam BA, Mason DT. Relation of ventricular arrhythmias in the late hospital phase of acute myocardial infarction to sudden death after hospital discharge. *Am J Med* 1975; 5: 6-12.
 13. Bigger JT. Identification of patients at high risk for sudden cardiac death. *Am J Cardiol* 1984; 54: 3D-8.
 14. Кудряшова М.В., Довгальук Ю.В., Мишина И.Е. и др. Возможности коррекции нарушений реологических свойств крови и свободнорадикальных процессов у больных острым инфарктом миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология* 2010; 5: 9-12.
 15. Коркушко О.В. Лишневецкая В.Ю, Дужак Г.В, Чинова В.П. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в терапии больных с ишемической болезнью сердца пожилого возраста. *Укр кардиол ж* 2002; 6: 34-40.
 16. Sellmayer A, Witzgall H, Lorenz RL, et al. Effects of dietary fish oil on ventricular premature complexes. *Am J Cardiol* 1995; 76: 974-7.
 17. Singer P, Wirth M. Can n-3 PUFA reduce cardiac arrhythmias? Results of a clinical trial. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2004; 71: 153-9.
 18. Нифонтов Е.М., Шихалиев Д.Р., Богачев М.И. и др. Антиаритмическая эффективность омега-3 полиненасыщенных жирных кислот у больных стабильной ишемической болезнью сердца с желудочковыми нарушениями ритма, *Кардиология* 2010; 12: 4-9.
 19. Перова Н.В., Марцевич С.Ю., Литинская О.В. и др. Высокоочищенные и высококонцентрированные омега-3 жирные кислоты у больных хронической ИБС и постинфарктным кардиосклерозом. *Клин фармакол тер* 2007; 16 (4): 36-40.
 20. Geelen A, Brouwer IA, Schouten EG, et al. Effects of n-3 fatty acids from fish on premature ventricular complexes and heart rate in humans. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 416-20.
 21. Ахмеджанов Н.М., Доказанный путь улучшения прогноза больных после инфаркта миокарда. *Клин геронт* 2006; 10: 93-7.
 22. Harris WS, von Schacky C. The omega-3 index: a new risk factor for death from coronary heart disease? *Prev Med* 2004; 39: 212-20.

Поступила 18/05-2011

Предикторы пароксизмальной формы тиреотоксической фибрилляции предсердий

Л.Н. Берестенникова, Г.А. Чумакова*

МУЗ "Городская больница № 1"; Алтайский государственный медицинский университет. Барнаул, Россия

Predictors of paroxysmal thyrotoxic atrial fibrillation

L.N. Berestennikova, G.A. Chumakova*

City Hospital No. 1; Altay State Medical University. Barnaul, Russia

Цель. Определить предикторы пароксизмальной формы тиреотоксической фибрилляции предсердий (ФП).

Материалы и методы. В исследование были включены 68 пациентов с ФП на фоне тиреотоксикоза. Все больные были разделены на две группы (гр.). В I гр. (n=51) включены пациенты с пароксизмальной ФП, средний возраст $54 \pm 8,7$, 41 % — мужчины. Во II гр. (n=17) включены пациенты с персистирующей ФП, средний возраст 50 ± 11 , 53 % — мужчины. Для определения независимых предикторов пароксизмальной формы тиреотоксической ФП был выполнен логистический регрессионный анализ клинических данных.

Результаты. Были выявлены следующие независимые предикторы пароксизмальной формы тиреотоксической ФП: уровень свободного тироксина, продолжительность тиреотоксического анамнеза менее года.

Заключение. Пароксизмальная форма ФП является более ранним проявлением поражения сердца у больных с менее тяжелым тиреотоксикозом, чем устойчивая ФП.

Ключевые слова: тиреотоксическая фибрилляция предсердий, пароксизмальная фибрилляция предсердий, свободный тироксин.

Aim. To identify the predictors of paroxysmal thyrotoxic atrial fibrillation (AF).

Material and methods. The study included 68 patients with AF and thyrotoxicosis. All participants were divided into two groups: Group I (n=51) included patients with paroxysmal AF (mean age $54 \pm 8,7$ years; 41% men); Group II (n=17) included patients with persistent AF (mean age 50 ± 11 years; 53% men). To identify independent predictors of paroxysmal thyrotoxic AF, logistic regression methods were used.

Results. The independent predictors of paroxysmal thyrotoxic AF included free thyroxine level and thyrotoxicosis duration under one year.

Conclusion. Compared to persistent AF, paroxysmal AF is an earlier form of cardiac pathology in patients with less severe thyrotoxicosis.

Key words: Thyrotoxic atrial fibrillation, paroxysmal atrial fibrillation, free thyroxine.

Среди некардиальных причин развития фибрилляции предсердий (ФП) тиреотоксикоз (ТТ) играет особую роль. По данным различных источников это состояние обнаруживают у 0,7–15,3 % больных с ФП [1–5]. Клинически ФП до устранения ТТ может проявляться как в виде пароксизмальной, так и в виде устойчивой и постоянной форм [6,7]. Традиционно считается, что

тиреотоксическая ФП чаще является хронической, мало обратимой [8,9], тем не менее пароксизмальное течение ФП на фоне ТТ не редкость. Кратковременные спонтанно обратимые пароксизмы ФП наблюдались у большинства пациентов (66 %) с выявленным впоследствии ТТ, госпитализированных в кардиологическое отделение МУЗ ГБ № 1 г. Барнаула. Пароксизмальная

© Коллектив авторов, 2011

Тел.: 9-903-910-80-40

e-mail: g.a.chumakova@mail.ru

[Берестенникова Л.Н. — врач кардиологического отделения Городской больницы № 1, аспирант кафедры, Чумакова Г.А. (*контактное лицо) — профессор кафедры госпитальной терапии университета, председатель Алтайского краевого общества кардиологов, член правления ВНОК, гл. кардиолог Алтайского края].

форма ФП у больных с ТТ по сравнению с хронической, по-видимому, является проявлением более легкой, обратимой стадии тиреотоксического поражения сердца [10-12]. Зависимость клинической формы ФП от выраженности структурных и функциональных изменений щитовидной железы (ЩЖ), эндокринологические предикторы пароксизмального течения ФП у больных с ТТ изучены недостаточно.

Цель — изучить зависимость клинической формы ФП от выраженности структурных и функциональных изменений ЩЖ, определить предикторы пароксизмальной формы ФП у больных ТТ.

Материал и методы

В исследование включены 68 пациентов с ФП (средний возраст: $50 \pm 8,6$ лет, 36,7 % — мужчины), у которых по данным лабораторного обследования был выявлен клинический или субклинический ТТ. Это составило 9,1 % всех больных с ФП, госпитализированных в кардиологическое отделение МУЗ «Городская больница № 1» г. Барнаула в течение года. Заключение о наличии ТТ и его формы производилось на основании результатов определения уровня тиреотропного гормона (ТТГ), свободных тироксина (св.Т4) и трийодтиронина (св.Т3). Референсными значениями (РЗ) для которых являлись: ТТГ 2,3-3,5 мЕ/мл, св.Т4 10-25 пмоль/л, св.Т3 2,0-7,0 пмоль/л. Клиническим считался ТТ при уровне ТТГ < РЗ и повышенном уровне свободного Т4 при РЗ или повышенном уровне св.Т3, субклиническим считался ТТ при уровне ТТГ ниже РЗ и свободных Т3 и Т4 на уровне РЗ [13,14]. Для сбора данных по ФП использовалась анкета, разработанная на основе Стандартов Клинических Данных по Фибрилляции Предсердий АСС/АНА [15]. Классификация ФП проводилась в соответствии с Руководством АСС/АНА/ESC 2006 по Ведению Пациентов с Фибрилляцией Предсердий [5]. Всем пациентам проводили общеклиническое обследование: осмотр, физикальное обследование, общий и биохимический анализы крови, электрокардиография (ЭКГ) покоя в 12 отведениях, эхокардиография (ЭхоКГ), ультразвуковое исследование щитовидной железы (УЗИ ЩЖ).

Критериями исключения являлись: наличие органической патологии миокарда в стадии декомпенсации, нестабильность гемодинамики, токсическое поражение миокарда различного генеза, в т.ч. алкогольного, наличие тяжелой соматической патологии, беременности, прием стероидов.

Все больные получали урежающую терапию: β -адреноблокаторы (β -АБ), антагонисты кальция (АК), сердечные гликозиды (Сг), антикоагулянты, антиагреганты (аспирин 125 мг/сут.), при необходимости — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). Как правило, больным после диагностики ТТ назначались тиреостатики (мерказолил или тирозол 20-30 мг/сут.).

В зависимости от того, происходило ли у больных спонтанное восстановление синусового ритма в течение 7 сут. от начала пароксизма, больные были разделены на две гр. Больные с пароксизмальной формой ФП составили I гр. ($n=51$), средний возраст: $54 \pm 8,7$ лет; 41 % —

мужчины. Больные с устойчивой формой ФП: II гр. ($n=17$), средний возраст: 50 ± 11 лет; 53 % — мужчины.

При статистическом анализе использовали программы Statistica 6 и SPSS 11 для Windows (SPSS Inc., USA). Для проверки гипотез о нормальности распределения признака и равенстве дисперсий применяли критерии Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилки и Левене-Бартлетта, соответственно [16]. Количественные признаки описаны в виде $M \pm SD$ или Me [25,75] в зависимости от распределения. Для сравнения непрерывных величин, не удовлетворяющих условию нормального распределения, использовали критерий Манна-Уитни (U); для сравнения признаков с нормальным распределением и равенством дисперсий — двухвыборочный t-тест. Взаимосвязь качественных величин изучалась с помощью таблиц сопряженности признаков, применялся критерий χ^2 или двусторонний точный критерий Фишера (если ожидаемые значения таблицы сопряженности были < 5). За критический уровень статистической значимости принималось значение $p < 0,05$ [17]. Для определения предикторов неблагоприятного течения ФП на фоне ТТ использовался многофакторный пошаговый логистический регрессионный анализ методом исключения [18]. В качестве исхода принималась вероятность пароксизмального течения ФП (гр. I). Для оценки информативности выявленных предикторов проводился ROC анализ.

Результаты и обсуждение

Для определения возможных предикторов пароксизмального течения ФП на фоне ТТ сравнивали две гр. пациентов с различными вариантами течения аритмии. Не было выявлено различий между гр. по полу, возрасту, сопутствующей патологии (таблица 1). Гр. также не отличались по проводимой медикаментозной терапии (таблица 2).

Сравнение результатов УЗИ ЩЖ не обнаружило статистически значимых различий между гр. по количеству узлов, кист, степени васкуляризации ЩЖ по ЦДК (таблица 3). Однако средний объем ЩЖ был значимо меньше у больных I гр., чем II: $20,7[13,3;25]$ и $25,5[23;28,7]$, соответственно ($p=0,006$). Не было обнаружено статистически значимого различия между гр. по уровню ТТГ, но гр. значимо различались по уровню св.Т4 в крови. В гр. пароксизмального течения ФП уровень св.Т4 был ниже, чем во II: $33[20,9;53,5]$ и $66,7[42,4;77,6]$, соответственно ($p=0,005$). Было обнаружено различие между гр. по степени (ст.) тяжести ТТ. Больные с ТТ средней ст. преобладали в гр. пароксизмального течения ФП: 84,3 % и 41 %, соответственно, тогда как ТТ тяжелой ст. чаще наблюдался у больных с устойчивой ФП: 15,7 % и 59 %, соответственно ($p=0,001$). Среди больных с пароксизмальной ФП продолжительность тиреотоксического анамнеза в большинстве случаев не превышала 1 года в отличие от больных с устойчивой ФП: 84,3 % и 53 %, соответственно ($p < 0,008$). Уровень общего холестерина (ОХС) был достоверно выше в гр. пациентов с пароксиз-

Таблица 1

Характеристика гр. по возрасту, полу, сопутствующей патологии

Параметры	Гр. I (n=51)	Гр. II (n=17)	p
Возраст (M±SD)	54±8,7	50±11	0,14
Муж. (%)	21(41)	9(53)	0,6
АГ (%)	36(64)	8(48)	0,18
ИБС (%)	5 (10)	1(6)	0,42
СД (%)	2(4)	1(6)	0,6

Таблица 2

Характеристика гр. по проводимой терапии

Пепараты	Гр. I (n=51)	Гр. II (n=17)	p
β-АБ (%)	45(88)	14(85)	0,68
АК (%)	6(11,7)	2(11,8)	1,0
Тиреостатики (%)	36(70)	13(75)	0,76
ИАПФ (%)	38(74,5)	13(75)	1,0
Сг (%)	4(8)	1(6)	1,0

Таблица 3

Сравнение основных клинических и инструментально-лабораторных показателей

Показатели			Гр. I (n=51)	Гр. II n=17)	p
УЗИ ЩЖ	Узлы ЩЖ(%)		15(29,4)	8(47,1)	0,2
	Кисты ЩЖ(%)		10(19,6)	2(11,8)	0,7
	Васкуляризац. ЩЖ по ЦДК	норм.	22(43)	3(17,7)	0,3
Клинические данные		повыш	29(57)	14(82,3)	
	Объем ЩЖ	Me [25;75]	20,7[13,3;25]	25,5[23;28,7]	0,006
	ИМТ	Me[25;75]	26,2[23,8;28,9]	25,2[20,3;31,3]	0,53
	ЧСС	(M±SD)	173,4±27	162,9±27,3	0,2
	Степень тяжести ТТ	средняя	43(84,3)	7(41)	0,001
		тяжелая	8(15,7)	10(59)	
	давность ТТ	< года	43(84,3)	9(53)	0,008
		> года	8(15,7)	8(47)	
Лабораторные данные	Субклинический ТТ (%)		10(19,6)	2(11,8)	0,46
	ТТГ мЕД/л	Me [25;75]	0,03[0,06;0,08]	0,01[0,001;0,03]	0,5
	св.Т4 (пмоль/л)		33[20,9;53,5]	66,7[42,4;77,6]	0,005
			4,4[3,5;5,5]	3,2[2,9;4,5]	0,02
	ОХС (ммоль/л)				

Таблица 4

Независимые предикторы пароксизмального течения ФП на фоне ТТ, по результатам многофакторной логистической регрессии*

Факторы	ОШ (95 % ДИ)	p
Уровень св.Т4	0,97 (0,95-0,99)	0,014
Длительность ТТ анамнеза < 1 года	4,3 (1,1-16,6)	0,035

Примечание: *Method = Backward Stepwise (Likelihood Ratio). Model summary: $\chi^2 = 13,8$; df = 2; p = 0,001; -2likelihood = 61,4; Nagelkerke R² = 0,3; Hosmer and Lemeshow test: $\chi^2 = 7,5$; df = 7; p = 0,38.

мальной ФП: 4,4[3,5;5,5] vs 3,2 [2,9;4,5] ммоль/л (p=0,02).

Факторы, которые по результатам предыдущих этапов исследования, показали статистически значимую взаимосвязь (p<0,05) с вероятностью пароксизмального течения (таблица 3) были включены в пошаговую многофакторную модель логистической регрессии для оценки их независимого влияния на прогноз.

В модель были включены следующие факторы: объем ЩЖ, уровень св.Т4, длительность ТТ, уровень ОХС.

Полученные в результате анализа модели значения отношения шансов (ОШ) представлены в таблице 4. Были определены два независимых предиктора пароксизмального течения ФП на фоне ТТ: уровень св.Т4 ОШ=0,97 (0,95-0,99); длительность тиреотоксического анамнеза

Таблица 5

Характеристика информативности уровня св.Т4 как предиктора пароксизмального течения тиреотоксической ФП по результатам ROC-анализа

Показатель	Пограничное значение	Чувствительность	Специфичность	Площадь под ROC кривой (95 % ДИ)
св.Т4 пмоль/л	<29,5	48 %	88,2 %	0,73 (0,59 — 0,87)
	<56,9	80 %	60 %	
	<99,2	96 %	5,9 %	

ОШ=4,3 (1,1-16,6). Полученные результаты свидетельствуют о том, что с учетом прочих факторов, вероятность пароксизмального течения ФП у пациентов с давностью тиреотоксического анамнеза < 1 года в 4,3 раз выше, чем у пациентов с давностью тиреотоксического анамнеза > 1 года. Для данной продолжительности тиреотоксического анамнеза увеличение уровня св.Т4 на 1 мЕД/л уменьшает вероятность пароксизмального течения ФП в 0,97 раз.

В дальнейшем путем ROC-анализа (receiver operating characteristic analysis) было определено пограничное значение уровня св.Т4 при различных значениях чувствительности и специфичности, оценена его информативность как предиктора пароксизмального течения ФП. В таблице 5 приведены значения пограничного уровня св.Т4 при различных координатах кривой ROC. Для промежуточного пограничного значения уровня св.Т4 < 56,9 пмоль/л чувствительность и специфичность теста составили 80 % и 60 %, соответственно (таблица 5). Величина базового показателя информативности — площадь под характеристической кривой (рисунок 1) = 0,73 указывает на то, что тест обладает приемлемой информативностью.

Таким образом, далеко не во всех случаях ФП, возникшая на фоне ТТ, имеет перманентное течение. В большинстве случаев восстановление ритма происходит спонтанно, т. е. аритмия носит

пароксизмальный характер, что подтверждает данные о том, что наличие ТТ является одним из предикторов пароксизмального течения ФП [19]. В то же время указывается на то, что восстановление синусового ритма у больных с ТТ возможно лишь через 2-3 нед. после достижения стойкого эутиреоза [8,9]. По данным настоящего исследования достижение стойкого эутиреоза не является обязательным условием восстановления и сохранения синусового ритма у таких больных. У всех больных с восстановившимся синусовым ритмом спонтанная кардиоверсия произошла в течение первой нед. от возникновения аритмии, из них в ~ 70 % случаев в первые 48 ч. В это время на фоне проведения тиреостатической терапии нормализации гормонального статуса ЩЖ еще не происходит. Независимое влияние на течение ФП оказывает уровень св.Т4 в крови и длительность тиреотоксического анамнеза у больного. Результаты выполненного анализа клинических, инструментальных и лабораторных данных показывают, что пароксизмальная форма ФП является более ранним проявлением тиреотоксического поражения сердца у больных с более легкой степенью тяжести ТТ, чем устойчивая ФП. Уровень св.Т4 < 56,9 пмоль/л может служить тестом, позволяющим прогнозировать пароксизмальное течение ФП на фоне ТТ с чувствительностью 80 % и специфичностью 60 %.

Заключение

Согласно полученным результатам течение тиреотоксической ФП может быть как пароксизмальным, характеризующимся спонтанным восстановлением синусового ритма до достижения эутиреоза, так и устойчивым. В результате исследования было выявлено два статистически значимых фактора, независимо ассоциирующихся с пароксизмальным течением ФП на фоне ТТ: уровень св.Т4 ОШ=0,97 (0,95-0,99) и длительность тиреотоксического анамнеза < 1 года ОШ=4,3 (1,1-16,6). Уровень св.Т4 может служить тестом, позволяющим прогнозировать течение ФП на фоне ТТ. Результаты анализа клинических, инструментальных и лабораторных данных показывают, что пароксизмальная форма ФП является более ранним проявлением поражения сердца у больных с менее тяжелым ТТ, чем устойчивая ФП.

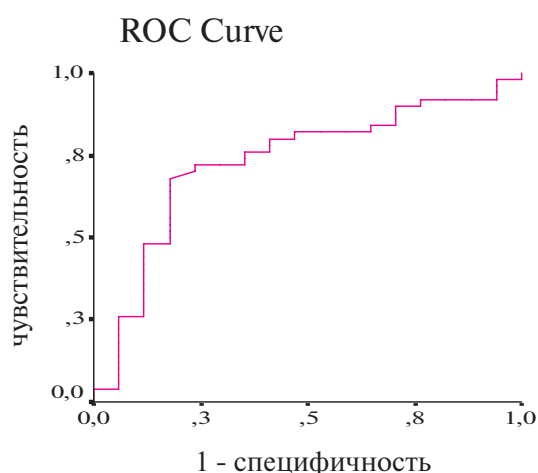


Рис. 1 Характеристическая кривая уровня св.Т4 как предиктора пароксизмального течения тиреотоксической ФП по результатам ROC анализа.

Литература

1. Lip GY, Golding DJ, Nazir M, et al. A survey of atrial fibrillation in general practice: the west Birmingham atrial fibrillation project. *Br J Gen Pract* 1997; 47: 285-9.
2. Krahn AD, Klein GJ, Kerr CR, et al. How useful is thyroid function testing in patients with recent-onset atrial fibrillation? The Canadian Registry of Atrial Fibrillation Investigators. *Arch Intern Med* 1996; 156:
3. Fagerberg B, Lindstedt G, Stromblad SO, et al. Thyrotoxic atrial fibrillation: an underdiagnosed or overdiagnosed condition? *Clin Chem* 1990; 36:620-7.
4. Чумакова Г.А., Берестенникова Л.Н., Тимофеев А.В. и др. Распространенность дисфункций щитовидной железы среди пациентов с мерцательной аритмией. Мат Российского национального конгресса кардиологов "От диспансеризации к высоким технологиям". Кардиоваск тер профил 2006; 5 (приложение): 418-9.
5. Fuster, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *JACC* 2006; 48: 149-246.
6. Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий. СПб.: ИКФ "Фолиант" 1999; 176 с.
7. Кушаковский М.С. Аритмии сердца: Руководство для врачей. СПб: Гиппократ 1992; 544 с.
8. Nakazawa HK, Sakurai K, Hamada N, et al. Management of atrial fibrillation in the post-thyrotoxic state. *Am J Med* 1982; 72: 903-6.
9. Nakazawa HK, Handa S, Nakamura Y, et al. High maintenance rate of sinus rhythm after cardioversion in post-thyrotoxic chronic atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 1987; 16: 47-55.
10. Boelaert K, Franklyn JA. Thyroid hormone in health and disease. *J Endocrinology* 2005; 187: 1311-5.
11. Faizel O, Jayne AF, Roger LH, et al. Gammage Antithyroid Therapy: A Matched Case-Control Study Cardiovascular Manifestations of Hyperthyroidism Before and After. *JACC* 2007; 49: 71-81.
12. Nakazawa H, Lythall DA, Noh J, et al. Is there a place for the late cardioversion of atrial fibrillation? A long-term follow-up study of patients with post-thyrotoxic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2000; 21(4): 327-33.
13. American Association of Clinical Endocrinologist medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract* 2002; 8: 457-66.
14. Клинические рекомендации. Эндокринология. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. Москва "ГЭОТАР-Медиа" 2007; 304 с.
15. McNamara RL, Brass LM, Drozda JP, et al. ACC/AHA key data elements and definitions for measuring the clinical management and outcomes of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Data Standards on Atrial Fibrillation). *Circulation* 2004; 109(25): 3223-43.
16. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине. Пер. с англ. В.П.Леонова. Москва "ГЭОТАР-Медиа" 2003; 144 с.
17. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. Москва "Практика" 1998; 459 с.
18. Герасимов А.Н. Медицинская статистика: Учебное пособие. М.: ООО "Медицинское информационное агентство" 2007; 480 с.
19. Ruigómez A, Johansson S, Wallander M, et al. Predictors and prognosis of paroxysmal atrial fibrillation in general practice in the UK. *BMC Cardiovascular Disorders* 2005; 5: 20.

Поступила 04/05-2010

Сердце долгожителей — клинико-инструментальные особенности

Л.И. Малинова¹, Т.П. Денисова², С.С. Шувалов^{2*}

¹ФГУ Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии Минздравсоцразвития России;

²ГОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Росздрава. Саратов, Россия

Heart and longevity — clinical and instrumental features

L.I. Malinova¹, T.P. Denisova², S.S. Shuvalov^{2*}

¹Saratov Research Institute of Cardiology; ²V.I. Razumovskiy Saratov State Medical University. Saratov, Russia

Цель. С учетом лидерства сердечно-сосудистой патологии в структуре заболеваемости и смертности чрезвычайно интересно изучить особенности сердечно-сосудистой системы у пациентов, достигших предела видовой продолжительности жизни — долгожителей.

Материал и методы. Обследованы 200 долгожителей г. Саратова, из них 161 человек обследован амбулаторно, 39 долгожителей — в условиях стационара.

Результаты. Установлены клинические параметры сенильного сердца. Выявлены основные характеристики ритма сердца и проводящей системы у долгожителей. Отмечены особенности течения недостаточности кровообращения.

Заключение. Основными медико-социальными предпосылками долгожительства в г. Саратове являются: женский пол, постоянная физическая активность, умеренность в удовлетворении своих потребностей, отсутствие вредных привычек, благожелательность к окружающим.

Ключевые слова: сенильное сердце, долгожительство, патоморфоз сердечно-сосудистой патологии у пожилых.

Aim. Due to the leading position of cardiovascular disease in the mortality and morbidity structure, it is important to investigate specific cardiovascular system features in the long-living elderly.

Material and methods. In total, 200 long-living Saratov citizens were examined, 161 as out-patients and 39 as in-patients.

Results. The clinical parameters of senile heart were identified, as well as the main characteristics of cardiac rhythm and conductive system in long-living individuals. Specific features of the heart failure clinical course were described.

Conclusion. In Saratov citizens, the main medical and social predictors of longevity included female gender, regular physical activity, moderation-focussed lifestyle, absence of alcohol abuse or smoking, and positive personality.

Key words: Senile heart, longevity, cardiovascular disease pathomorphosis in the elderly.

Большой неразрешенной проблемой клинической и фундаментальной кардиологии является формирование возраст-зависимых патологических процессов [1-4]. Патология кардиоваскулярной системы (КВС) [5] и в XXI веке остается лидирующей в структуре заболеваемости и смертности, в т.ч. в Российской Федерации [2,6-8].

Эталонном сохраненного функционального резерва и адаптационных возможностей КВС считаются лица, возраст которых достигает предела видовой

продолжительности жизни человека. Указанная категория лиц является самой малоизученной, но постоянно растущей [9].

Формирование и течение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у лиц > 100 лет [10-12] в доступной литературе освещены фрагментарно. Также недостаточно изученными остаются вопросы функционального состояния КВС у лиц на завершающем этапе бытия [3,5]. Все вышесказанное определило цель настоящего исследования.

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: ssshuvalov@yandex.ru
Тел.: 8-927-114-18-74
(8452) 23-46-34, 23-39-15

¹Малинова Л.И. — старший научный сотрудник, ²Денисова Т.П. — профессор кафедры клинической аллергологии, иммунологии и гериатрии, ²Шувалов С.С. (*контактное лицо) — ассистент кафедры клинической аллергологии, иммунологии и гериатрии].

Материал и методы

Были обследованы 200 долгожителей г. Саратова, из них 161 обследован амбулаторно по месту жительства; для этого к долгожителям выезжала бригада врачей и медицинская сестра. Наблюдение людей с продолжительностью жизни, приближающейся к предельной видовой, в амбулаторных условиях (в привычной для человека среде) еще более повысило значимость полученных результатов [5]. 39 долгожителей обследовались в условиях стационара Саратовского областного госпиталя для ветеранов войн и в ФГУ Саратовский НИИ кардиологии. Критерием включения в исследование был возраст > 90 лет, критерием исключения — отказ пациента от участия в исследовании.

В основную группу (гр.) (ОГ) исследования были включены лица, чей паспортный возраст ≥ 100 лет. Интерес к данной возрастной категории появился только в последние годы. Гр. сравнения (ГС) составили лица в возрастном диапазоне 90-99 лет включительно. Участие в исследовании было добровольным, обследуемые были полностью информированы обо всех аспектах своего участия в исследовании, таким образом, были полностью соблюдены требования Хельсинской декларации (2008).

Изучались анамнестические данные о диспансерном наблюдении долгожителей, частота и причины их госпитализаций в стационары, фиксировались установленные диагнозы: ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертоническая болезнь (ГБ), сахарный диабет (СД), ишемическая болезнь мозга (ИБМ), патология почек, печени, когнитивные нарушения, данные последнего медицинского обследования.

Всем обследуемым проводилась полная оценка физического состояния; исследовали уровень липидов, глюкозы, креатинина (Кр) крови фотоколориметрическим методом, исследование агрегационной активности тромбоцитов (АТ), оценивались спонтанная и АДФ-индуцированная АТ, оценивалась степень внутрисосудистой АГ [13], проводилась оценка состояния коагуляционного звена системы гемостаза: активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО), концентрация фибриногена [14] и активность антитромбина; фибринолитической системы: спонтанный и стимулированный эуглобулиновый лизис.

Инструментальное обследование было регламентировано условиями быта долгожителей и сводилось к регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях. М-модальное, двумерное, импульсное, постоянно-волновое и цветное доплеровское эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование проводилось на диагностической ультразвуковой аппаратуре в условиях стационаров.

Валидность использованных методик определялась с помощью определения коэффициентов корреляции одних изученных показателей с другими параметрами, отражающими соматическое и психическое состояние человека [15].

Результаты

Клинически установлено уменьшение илеокостального пространства практически у всех обследованных, в отдельных случаях до полного его исчезновения. Соотношение переднезаднего и бокового размеров грудной клетки уменьшалось у всех пациентов, форма грудной клетки приближалась к бочкообразной

(46,7 %). При осмотре прекардиальной области патологические изменения отсутствовали.

Расширение границ относительной сердечной тупости было отмечено в 19,6 % случаев. Соотношение области абсолютной и относительной сердечной тупости не превышало физиологической нормы. Верхушечный толчок определялся у 64,1 % долгожителей, при этом площадь верхушечного толчка не превышала 1,5 см², локализация совпадала с левой границей относительной сердечной тупости.

При аускультации сердца проводилось ранжирование звучности сердечных тонов по шкале: 0 соответствовал отсутствию тона, 5 — громкому звучанию. Сердечные тоны суммарно у всей выборки долгожителей имели звучность 2,3 балла. Правильное соотношение тонов сохранялось в 48,5 % случаев, у остальных долгожителей имело место снижение звучности первого тона. В 8,9 % отмечалось расщепление первого тона на верхушке. В 31,7 % выслушивался систолический шум с эпицентром над проекцией аортального клапана, проводящийся на сосуды шеи, в 24,1 % он сочетался с мягким систолодиастолическим шумом на верхушке и в точке Боткина — Эрба.

В доступной литературе до настоящего времени отсутствует аргументированная полная клиническая характеристика старческого сердца. Были установлены следующие клинические параметры сенильного сердца — маленькое, лежащее на диафрагме, “тихое” сердце, эти признаки были основными для старческого сердца долгожителей.

При анализе ЭКГ у долгожителей на момент проведения исследования у 77,8 % был синусовый ритм, в 5,8 % случаев отмечалась миграция водителя ритма по предсердиям. У такого же количества пациентов функцию водителя ритма приняло на себя атриовентрикулярное (АВ) соединение. Мерцательная аритмия была зафиксирована в 10,6 % случаев, из которых в 14,3 % случаев имело место трепетание предсердий неправильной формы. Выявленная частота мерцания предсердий вновь ставит вопрос о его возрастной норме.

У большинства обследованных долгожителей имело место горизонтальное расположение электрической оси сердца при невыраженной или отсутствующей гипертрофии миокарда.

Нарушение АВ проводимости было зафиксировано в 7,4 % случаев, при этом у 1,7 % обследованных лиц до степени неполной АВ блокады I степени (ст.). Гораздо чаще встречалось нарушение внутрижелудочковой проводимости — в 40,1 % случаев. Блокада одной из ветвей левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ) была зафиксирована в 26,3 % случаев. Полная блокада ЛНПГ имела место у 8,9 % обследованных долгожителей. Нарушение проведения по правой ножке пучка Гиса (ПНПГ) было документировано в 8,9 % случаев. Проявления эктопической активности отмечались у 28,1 %, при этом наиболее частыми формами была нечастая полиотопная суправентрикулярная и вентрикулярная экстрасистолия. ЭКГ признаки гипертро-

фии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) встречались в 19,2 % случаев.

У 17,6 % долгожителей были обнаружены рубцовые изменения в миокарде ЛЖ (рисунок 1), наиболее часто — в передней стенке. ЭКГ признаки электролитных расстройств отсутствовали. Частота очаговых изменений в миокарде превышала клинические проявления ИБС, что, вероятно, связано с безболевым ишемией или формированием старческого сердца.

При анализе продолжительности основных ЭКГ интервалов (таблица 1) не было установлено возрастных отличий, в то время как у мужчин достоверно была меньше скорость АВ проведения, длиннее желудочковый комплекс и меньше частота сердечных сокращений (ЧСС). Выявленные гендерные различия электрофизиологических процессов в миокарде у долгожителей, т. е. людей с многолетним отсутствием гормональных отличий, еще раз показывают сложность формирования поздновозрастной патологии сердца и актуальность раздельного изучения формирования сенильного сердца у женщин и мужчин.

При анализе симптомов, клинических признаков и объективных признаков дисфункции сердца методом пересекающихся множеств вероятная хроническая сердечная недостаточность (ХСН) была выявлена лишь у 11,9 % долгожителей, что совпадает с данными зарубежных кардиологов.

Клинико-инструментальная картина ХСН у долгожителей малосимптомна, она практически не беспокоила больного, порождая минимум жалоб. Отечный синдром, как правило, скудный, его выраженность не коррелировала с тяжестью миокардиальной дисфункции. Среди обследованных долгожителей

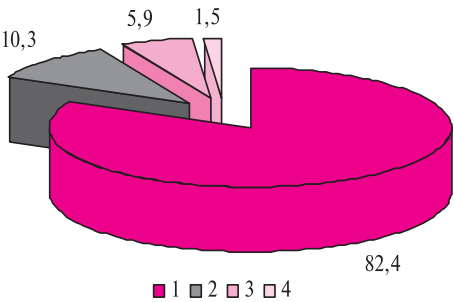


Рис. 1 Частота и локализация рубцовых изменений в миокарде ЛЖ долгожителей, выявленная по данным ЭКГ: 1 — нет, 2 — передняя стенка ЛЖ, 3 — задняя стенка ЛЖ, 4 — распространенные рубцовые изменения в миокарде ЛЖ.

с ХСН преобладало нарушение преимущественно диастолической функции миокарда (таблица 2).

Поражала относительная “доброкачественность” течения ХСН на фоне практически полного отсутствия медикаментозной поддержки. В 73,48 % случаев опрашиваемые не помнили день последнего визита к врачу, госпитализации или диспансерного осмотра.

Еще одна проблема, затронутая в работе, это формирование старческого сердца. Морфогенез сенильного сердца более или менее изучен. Уточнена перестройка кардиомиоцитов (КМЦ) и коллагена, формирование заместительного ожирения. До настоящего времени остаются неизвестными механизмы, запускающие морфогенез сенильного сердца и скорость этих процессов [16]. В последние годы предлагается выделять три стадии физиологического старения КВС, усугубляющиеся гиподинамией:

Таблица 1

Длительность основных ЭКГ интервалов долгожителей					
	pq	QRS	st	Qt	Rr
Все долгожители	0,16±0,04	0,09±0,03	0,15±	0,37±0,05	0,76±0,11
Мужчины	0,18±0,021	0,10±0,032	0,14±0,02	0,40±0,09	0,85±0,133
Женщины	0,15±0,041	0,08±0,032	0,15±0,03	0,37±0,04	0,75±0,13
90-99 лет	0,16±0,04	0,09±0,03	0,15±0,03	0,37±0,04	0,77±0,12
≥100 лет	0,16±0,04	0,09±0,03	0,15±0,03	0,38±0,07	0,75±0,10

Примечание: данные представлены в виде M ±SD. ¹ — Mann-Whitney U Test p=0,017; ² — Mann-Whitney U Test p=0,048; ³ — Mann-Whitney U Test p=0,032.

Таблица 2

Основные симптомы ССЗ у долгожителей		
Симптомы и признаки	Распространенность (%)	Ст выраженности при обнаружении по ШОКС
Одышка	13,2	1,23
Изменение веса	3,6	0,23
Перебои в работе сердца	32,9	1
Ортопноэ	0	-
Набухшие шейные вены	7,2	0,96
Хрипы в легких	11,2	1,1
Сердцебиение	1,8	1,3
Периферические отеки	7,8	1,25
Кардиомегалия	7,8	0,62
Гепатомегалия	2,4	1

- нарушение кровенаполнения ЛЖ в диастолу;
- снижение адренергического ответа на катехоламины;
- возрастание жесткости артериальной стенки [17].

Установлена распространенность кардиальных факторов риска (ФР) у столетних жителей г. Саратова: большинство из них никогда не курили, 53 % долгожителей никогда не употребляли спиртные напитки, 40 % употребляли эпизодически, 6,7 % — употребляли до 2 раз в мес. Все долгожители имели достаточную физическую (ФА) и эмоциональную активность. Более чем в половине случаев среди обследованных долгожителей указаний на долгожительство в роду не было. 44 % долгожителей указывали на долгожительство по материнской линии и 1,4 % — на долгожительство по отцовской линии. Полученные данные подтверждают влияние на долголетие табакокурения и ФА и не решают вопрос о влиянии на продолжительность жизни долгожительства одного из родителей и эпизодического употребления спиртных напитков.

У обследованных долгожителей установлены гендерные различия электрофизиологического состояния миокарда: у мужчин достоверно медленнее проводится возбуждение по АВ соединению, ниже скорость проведения возбуждения по желудочкам и ЧСС. Установлено, что наиболее распространенным нарушением электрофизиологических процессов в миокарде долгожителей являются нарушения проводимости различной ст. и локализации: в АВ соединении — в 7,4 % случаев, у 1,7 % до ст. неполной АВ I ст.; внутри желудочков — у 40,1 %, по типу блокады ветвей ЛНПГ или ПНПГ в 44,1 %. У 28,1 % выявлена эктопическая активность и у 17,6 % — рубцовые изменения в миокарде, как правило, в передней стенке ЛЖ.

Литература

1. Неотложные состояния: диагностика и лечение: справочное руководство. Под ред. Е.И. Чазова. Москва: Медицина 2002; 704 с.
2. Кардиология. Национальное руководство. Под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. Москва: ГЭОТАР-Медиа 2008; 1232 с.
3. Walsch RA. Cardiovascular effects of the aging process. Am J Med 1987; 82 (1B): 34-40.
4. Priebe HJ. The aged cardiovascular risk patient. Br J Anaesth 2000; 85(5): 763-78.
5. Saner H. Cardiovascular system and aging. Ther Umsch 2005; 62(12): 827-35.
6. Stolarek I, Scott PJ, Caird FI. Physiological changes due age. Implications for cardiovascular drug therapy. Drugs Aging 1991; 1(6): 467-76.
7. Ribera-Casado JM. Ageing and the cardiovascular system. Z Gerontol Geriatr 1999; 32(6): 412-9.
8. Ballard VLT, Edelberg JM. Stem Cell Regeneration of the Aging Cardiovascular System. Circulation Res 2007; 100: 1116-7.
9. Mechling H. Editorial — aging and physical activity in the focus of science. Eur Rev Aging Phys Act 2007; 4: 1-2.
10. Шабалин А.В. Долгожительство — модель изучения процесса старения. Бюллетень СО РАМН 2006; № 4 (122).
11. Perls T, Kunkel LM, Puca AA. The genetics of exceptional human longevity. J Am Geriatr Soc 2002; 50: 359-68.
12. Schoenhofen EA, Wyszynski DE, Andersen S, et al. Characteristics of 32 super centenarians. J Am Geriatr Soc 2006; 54: 1237-40.
13. Иконникова Е.И., Черноусова Л.А., Мошкина И.Р. Способ исследования внутрисосудистой агрегации тромбоцитов in vitro. Клин лаб диагност 1999; 6: 20-1.
14. Рутберг Р.А. Простой и быстрый способ одновременного определения времени рекальцификации и концентрации фибриногена. Лаб дело 1961; 6: 6-7.
15. Storstein L. How should changes in life-style be measured in cardiovascular diseases? Am Heart J 1987; 114(1) Pt. 2: 210-2.
16. Cafagna D, Ponte, Burri R. The concept of quality of life in cardiac failure. Minerva Medica 1997.
17. Schulman SP. Cardiovascular consequences of the aging process. Cardiol Clin 1999; 17(1): 35-49.

Доказано возраст-зависимое (90-103 лет) снижение концентраций общего холестерина; триглицеридов (ТГ), глюкозы и Кр у столетних жителей и возраст-зависимое повышение у них коагуляционного потенциала крови.

Установлено, что в течение жизни обследованные долгожители страдали различными формами ССЗ в 57,2 % случаев, из них у 11,9 % выявлены признаки ХСН, у 2,9 % — изолированная систолическая артериальная гипертензия (АГ), у 2,4 % — СД 2 типа (СД-2). В гр. 100-летних частота ССЗ снизилась до 20,3 %. Установлен факт “растворения” ИБС и СД-2 у столетних жителей.

Кардиальными предпосылками долгожительства в г. Саратове являются целевой уровень ТГ, низкая степень внутрисосудистой АТ, оптимальный уровень артериального давления (АД). Основными медико-социальными предпосылками долгожительства являются: женский пол, постоянная ФА, умеренность в удовлетворении своих потребностей, отсутствие вредных привычек, благожелательность к окружающим.

Заключение

В результате исследования установлены клинические параметры сенильного сердца. Отмечено, что в подавляющем большинстве случаев (77,8 %) у долгожителей встречается нормальный синусовый ритм, а существенная доля нарушений проводимости приходится на внутрижелудочковые. Рубцовые изменения выявлены менее чем у одной пятой части обследованных пациентов. Отмечено, что у долгожителей ХСН течет малосимптомно и доброкачественно. Подтверждением всего вышеизложенного являются выявленные целевые значения лабораторных показателей у большинства обследованных.

Поступила 27/02-2010

Сравнительный анализ клинического течения и тактики лечения больных с изолированным мышечным мостиком или сочетанным поражением коронарной артерии

З.А. Багманова^{3*}, Н.А. Мазур¹, В.В. Плечев², И.М. Карамова³, В.Г. Руденко²

¹ГОУ ДПО “Российская медицинская академия последипломного образования Минздравсоцразвития России”. Москва, Россия; ²ГОУ ВПО “Башкирский государственный медицинский университет”. Уфа, Россия; ³ГУЗ “Республиканский кардиологический диспансер”. Уфа, Россия

Comparison of clinical course and therapeutic strategy in patients with isolated myocyte bridges of coronary arteries or combined coronary artery pathology

Z.A. Bagmanova^{3*}, N.A. Mazur¹, V.V. Plechev², I.M. Karamova³, V.G. Rudenko²

¹Russian Medical Academy of Post-Diploma Medical Education. Moscow, Russia; ²Bashkir State Medical University. Ufa, Russia; ³Republican Cardiology Dispanser. Ufa, Russia

Цель. Определить распространенность клинически значимых мышечных мостиков (ММ) коронарной артерии (КА) у больных, поступающих на стационарное лечение с диагнозом ИБС: стенокардия напряжения; определить частоту острого коронарного синдрома (ОКС) и инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе при наличии ММ у больных с “чистыми” КА и у больных с атеросклеротическим стенозом (АС) КА в подгруппах больных без и с артериальной гипертензией (АГ); выявить особенности тактики ведения больных с изолированным ММ и сочетанным поражением КА.

Материал и методы. За 2003–2009 гг. у 10298 больных выполнена коронароангиография (КАГ).

Результаты. У 364 (3,5 %) был диагностирован ММ: I группа (гр.) (n=114) — с изолированным ММ; II гр. (n=59) — ММ + АГ; III гр. (n=105) — ММ + АС; IV гр. (n=75) — ММ + АС + АГ. Не выявлено достоверных различий по частоте ОКС у больных с изолированным и сочетанным ММ. Случаи острого ИМ достоверно чаще встречались в гр. ММ + АС (n=16/105; 15,2 %) ($p_{1-3}=0,001$), а также в гр. ММ + АС + АГ (n=9/75; 12 %) ($p_{1-4}=0,014$). Наибольшее количество случаев ИМ в анамнезе встречалось в гр. ММ + АС + АГ (n=35/75; 47 %) ($p_{1-4}=0,00$; $p_{2-4}=0,05$; $p_{3-4}=0,04$).

Заключение. ММ КА может стать причиной развития ОКС у больных с болевым синдромом в груди. У больных с ММ острый ИМ, как вариант ОКС, достоверно чаще развивается при наличии АС КА. Большинству больных с ММ КА требуется медикаментозная терапия. В случаях отсутствия эффекта от фармакологического лечения, а также при ММ + АС КА может быть рекомендовано маммарокоронарное шунтирование.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, мышечный мостик над коронарной артерией, коронароангиография, β -адреноблокаторы, маммарокоронарное шунтирование.

Aim. To investigate the prevalence of clinically significant myocyte bridges (MB) of coronary arteries (CA) in patients hospitalised with the diagnosis “Coronary heart disease (CHD): effort angina”; to assess the rates of acute coronary syndrome (ACS) and myocardial infarction (MI) in anamnesis among patients with MB and intact CA or CA atherosclerosis (AS), with or without arterial hypertension (AH); to identify the specific features of therapeutic strategies in patients with isolated MB or combined CA pathology.

Material and methods. In 2003–2009, coronary angiography (CAG) was performed in 10298 patients.

Results. In 364 patients (3,5 %), MB were diagnosed: in Group I (n=114), isolated MB; in Group II (n=59), MB and AH; in Group III (n=105), MB and CA AS; and in Group IV (n=75), MB, CA AS, and AH. Individuals with isolated MB and combined MB did not differ by ACS rates. Acute MI prevalence was significantly higher in

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: zilya20641@yandex.ru

[³Багманова З.А. (*контактное лицо) — врач кардиолог, врач функциональной диагностики, ¹Мазур Н.А. — заведующий кафедрой кардиологии, ²Плечев В.В. — заведующий кафедрой госпитальной хирургии, ³Карамова И.М. — главный врач, ²Руденко В.Г. — доцент кафедры клинической кардиологии].

patients with MB and CA AS (n=16/105; 15,2 %; $p_{1-3}=0,001$), as well as in patients with MB, CA AS, and AH (n=9/75; 12 %; $p_{1-4}=0,014$). The highest anamnestic prevalence of MI was observed among individuals with MB, CA AS, and AH (n=35/75; 47 %; $p_{1-4}=0,00$; $p_{2-4}=0,05$; $p_{3-4}=0,04$).

Conclusion. CA MB could result in ACS development among patients with chest pain syndrome. Among patients with MB, acute MI variant of ACS develops significantly more often for the combination of MB and CA AS. Our results suggest that the majority of patients with CA MB require pharmaceutical therapy. When conservative treatment is ineffective, or when MB are combined with CA AS, mammary coronary grafting could be recommended.

Key words: Acute coronary syndrome, myocardial infarction, myocyte bridges of coronary arteries, coronary angiography, β -adrenoblockers, mammary coronary grafting.

Среди больных, находящихся под наблюдением в амбулаторно-поликлинической службе и поступающих на стационарное лечение с жалобами на боли, напоминающие стенокардитические, встречаются пациенты, не реагирующие на стандартное лечение ишемической болезни сердца (ИБС), особенно нитраты, даже в максимальных дозах. Это может быть обусловлено неатеросклеротическим поражением коронарного русла, одним из которых может стать врожденная сердечная аномалия — мышечный мостик (ММ) коронарной артерии (КА). Впервые такая аномалия была описана Reuman Н.С. в 1737г [1]. ММ представляет собой кольцо из мышечных волокон, охватывающее субэпикардальную КА в средней трети и сжимающее ее в систолу каждого сердечного цикла [2,3]. При определенных состояниях, приводящих к увеличению частоты сердечных сокращений и сократимости миокарда, систолическое сдавливание КА становится гемодинамически значимым и провоцирует нарушение коронарного кровотока [4]. Ведение таких больных по рекомендуемым стандартам без учета ангиографических данных, включающее дезагреганты, статины, нитраты не только не эффективно, но и экономически нецелесообразно. В то же время ММ может стать причиной острого коронарного синдрома (ОКС) и внезапной смерти у молодых людей без факторов риска (ФР) ИБС [5,6]. Частота распространенности ОКС у больных с ММ до сих пор остается неизученной.

Цель исследования — определить распространенность клинически значимых ММ КА у больных, поступающих на стационарное лечение с направительным диагнозом ИБС: стенокардия напряжения; определить частоту ОКС и инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе при наличии ММ у больных с “чистыми” КА и у больных с атеросклеротическим стенозом КА в подгруппах больных без и с артериальной гипертонией (АГ); выявить особенности тактики ведения больных с изолированным ММ и сочетанным поражением КА.

Материал и методы

Из когорты больных, находившихся в 2003–2009 гг. на обследовании и лечении в Республиканском кардио-

логическом диспансере с направительным диагнозом ИБС: стенокардия напряжения, 10298 больным была выполнена диагностическая коронароангиография (КАГ). При направлении на КАГ опирались на общепринятые показания. Больным с ОКС при давности заболевания < 12 час проводилась экстренная КАГ с ангиопластикой и стентированием инфаркт-связанной артерии. Все больные подписывали информированное согласие на проведение КАГ.

В результате КАГ у 364 (3,5 %) из 10298 больных выявлено наличие ММ над КА. Эти больные были распределены на 4 группы (гр.). I гр. составили больные с ММ и “чистыми” КА, без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии — 114 пациентов. Ко II гр. отнесли больных с наличием ММ + АГ, сопровождавшейся поражением органов-мишеней (ПОМ) — гипертрофия миокарда левого желудочка, увеличение комплекса интимомедиа общей сонной артерии > 0,9 мм — 59 пациентов. Больные с ангиографически подтвержденным атеросклеротическим стенозом (АС) КА и ММ составили III гр. (n=105). Больные IV гр. имели сочетание ММ + АГ + АС КА (n=75). У обследованных были выявлены также и другие заболевания — кардиомиопатии, пороки сердца, в сочетании с наличием ММ. Но из-за малого их количества (n=11) они не были включены в дальнейший анализ.

КАГ выполняли из феморального доступа по стандартной методике Judkins М на ангиографической установке Philips Integris Allura. У больных с синдромом Лериша доступ осуществлялся через плечевую артерию. Оценка поражения левой и правой КА и их ветвей проводилась по международной шкале TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction). Для улучшения визуализации ММ больным без гемодинамически значимого стеноза КА с атипичной стенокардией во время КАГ осуществляли пробу с интракоронарным введением нитратов [7]. Всем больным во время КАГ регистрировали ЭКГ в 12 отведениях на электрокардиографе Bioset 8000.

Для эхокардиографии (ЭхоКГ) использовали УЗИ-сканнер HDI 5000 (ATL). При анализе локальной сократимости (ЛС) ориентировались на 16-сегментарную модель левого желудочка (ЛЖ) и пользовались 4-х балльной шкалой: 1 балл — норма, 2 балла — гипокинез, 3 балла — акинез, 4 балла — дискинез. Индекс нарушения ЛС (ИНЛС) ЛЖ рассчитывался как отношение суммы баллов ЛС к количеству анализируемых сегментов. Фракция выброса (ФВ) как показатель систолической функции миокарда ЛЖ рассчитывали по стандартной биплановой методике Simpson [8].

Все больные получали стандартную терапию ИБС, включающую антиагреганты, статины, β -адрено-

блокаторы (β -АБ) под контролем частоты сердечных сокращений (ЧСС) (> 50 уд/мин) и артериального давления (АД) ($> 90/60$ мм рт.ст.). При непереносимости β -АБ в качестве симптоматического лечения применялись антагонисты кальция (АК) недигидропиридинового ряда. У больных с АГ АК комбинировали с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или блокаторами AT_1 -рецепторов ангиотензина II (БРА). При недостаточном антигипертензивном эффекте к лечению последовательно добавлялись мочегонные препараты и антагонисты альдостерона. У больных с ОКС базовая терапия включала антикоагулянты, β -АБ, дезагреганты, статины, при необходимости тромболитики, нитраты. Учитывая вазодилатирующий эффект нитратов, способствующий усугублению систолической компрессии КА туннелированной артерии ММ, их применение у больных с болевым синдромом в груди и отсутствием гемодинамически значимого стеноза прекращали после выявления ММ на КАГ.

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью стандартных методов с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2007, Statistica for Windows v.6.0. Путем анализа распределения количественных данных в гр. определялось соответствие его законам нормального распределения. При анализе совокупности данных, распределение которых отличалось от нормального, применялся U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения качественных параметров анализируемых гр. использовался точный двусторонний критерий Фишера. Количественные данные, не подчиняющиеся нормальному распределению, представлены в виде медианы (50-й процентиль), 10-го и 90-го процентилей, минимального (Min) и максимального (Max) значений. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

При анализе состава гр. больных по полу установлено, что во всех гр. преобладают мужчины (частота выявления колебалась в пределах 79,7–90,7). Обнаружено, что в гр. с изолированными ММ средний возраст больных был достоверно меньше, чем в других гр., и составил $51,5 \pm 6,5$ лет ($p_{1-2}=0,003$; $p_{1-3}=0,001$; $p_{1-4}=0,000$). При сочетании ММ + АГ средний возраст больных составил $55,3 \pm 8,0$ лет, при сочетании с коронарным атеросклерозом — $54,5 \pm 6,9$ лет, а при сочетании и ММ + АС КА + АГ — $57,8 \pm 8,2$ лет.

Среди больных с ММ большую часть составили те, кто имел сочетанную патологию ($n=250$ из 364), т. е. больные с атеросклеротическим поражением КА ($n=180$). Наличие изолированных ММ было обнаружено у 114 больных, проявившихся в клинике у большинства (86 %) из них стенокардией. При сочетанной патологии также преобладали больные (77 %) с клиническими проявлениями, присущими хронической форме ИБС (стенокардия напряжения). У этих больных острые нарушения коронарного кровообращения встречались сравнительно часто ($n=38$ из 250). Впоследствии в 29 (76 %) случаях из 38 с первоначальным диагнозом ОКС развился ИМ.

Проявления в виде нестабильной стенокардии (впервые возникшая, прогрессирующая стенокардия) в гр. с изолированным ММ наблюдались как у больных с динамическим стенозом > 50 % ($n=240/114$), так и со стенозом < 50 % ($n=11$ из 74/114).

Острый ИМ (ОИМ) (мелкоочаговый) встречался у 3 (2,6 %) из 114 больных с изолированным ММ как при значимом систолическом сужении КА, так и при динамическом стенозе < 50 %.

При сравнении количества случаев ОИМ у больных с ММ в зависимости от наличия АГ достоверной разницы не получено. Это состояние встречалось чаще у больных с сочетанным поражением КА — 16 (15,2 %) из 105 больных ($p_{1-3}=0,001$), как и в гр. больных с сочетанным ММ, страдающих АГ — 9 (12 %) из 75 больных ($p_{1-4}=0,014$). У большинства больных с сочетанным ММ + АС развился крупноочаговый ИМ — 9 (56 %) из 16 случаев, причем у 6 больных — ниже-базальной локализации, а у 3 больных переднеперегородочной области ЛЖ. У остальных 7 (44 %) из 16 больных диагноз ОИМ подтвержден динамикой биохимических маркеров повреждения миокарда. При сочетании ММ + ИБС + АГ в основном развился крупноочаговый ИМ ЛЖ — 8 (89 %) из 9 больных: ниже-базальной локализации — 6 из 8 больных, переднеперегородочный ИМ — у оставшихся 2 больных.

При анализе частоты распространения ранее перенесенного ИМ в гр. больных с изолированным ММ и его сочетанным поражением обнаружено, что наибольшее количество случаев ИМ в анамнезе имело место в гр. с ММ + АС + АГ (IV гр.) 35 (47 %) из 75 больных (все различия с другими гр. достоверны: $p_{1-4}=0,00$, $p_{2-4}=0,05$, $p_{3-4}=0,04$). У больных с АС + ММ КА без АГ (III гр.) перенесенный ИМ регистрировали почти в трети случаев — 33 (31 %) из 105 больных. При наличии только АГ у больных с ММ КА (II гр.) перенесенные ИМ в анамнезе, несмотря на отсутствие коронарного атеросклероза по данным КАГ, встречались у 17 (29 %) из 59 больных. Наименьшее количество больных с постинфарктным кардиосклерозом зарегистрировано в гр. больных с изолированным ММ: 16 (14 %) из 114 случаев (все различия с другими гр. достоверны: $p_{1-2}=0,02$; $p_{1-3}=0,003$; $p_{1-4}=0,00$).

При оценке сократимости миокарда по ФВ ЛЖ, ИНЛС отмечено достоверно более низкое значение ФВ ЛЖ у больных с сочетанным ММ + АС — медиана 59 %; 10–90 процентиль 44–67 %; min-max значения 30–74 %, по сравнению с другими гр. ($p_{1-3}=0,00$; $p_{2-3}=0,00$; $p_{3-4}=0,01$). Также достоверно более низкое значение ФВ ЛЖ (62 %; 46–72 %; 21–76 %) имело место у больных с сочетанным ММ + АС + АГ ($p_{1-4}=0,00$; $p_{2-4}=0,04$). Наличие АГ у больных с ММ без атеросклеротического поражения КА достоверно не ухудшало сократимости миокарда ЛЖ.

Анализ сократимости миокарда ЛЖ с учетом ИНЛС также показал более выраженные нарушения ЛС в гр. больных с сочетанным ММ + АС — $m \pm SD$ $1,08 \pm 0,16$; 10-90 процентиль $1,00-1,19$; **min-max** значение $1,00-1,94$, которые достоверно отличались от ЭхоКГ-показателей больных с изолированным ММ — $m \pm SD$ $1,00 \pm 0,02$; 10-90 процентиль $1,00-1,00$; **min-max** значение $1,00-1,19$ ($p=0,001$) и показателей больных ММ + АГ — $m \pm SD$ $1,00 \pm 0,16$; 10-90 процентиль $1,00-1,00$; **min-max** значение $1,00-2,00$ ($p=0,01$). У больных с сочетанным ММ + АГ также отмечались достоверно низкие ИНЛС — $m \pm SD$ $1,07 \pm 0,16$; 10-90 процентиль $1,00-1,19$; **min-max** значение $1,00-2,25$.

Лечение больных с изолированным ММ осуществлялось только медикаментозными средствами у 111 (97 %) из 114 больных; у оставшихся 3 больных терапия оказалась неэффективной, в связи с этим у 2 пациентов проведено оперативное вмешательство — маммарокоронарное шунтирование (МКШ) и у 1 пациента в связи с наличием частой желудочковой экстрасистолии была выполнена катетерная абляция очага эктопической активности. Для лечения больных с изолированным ММ использовались у большинства больных β -АБ ($n=102$), ИАПФ или БРА ($n=33$), аспирин — 38 пациентов, лескол — 38, клексан — 16.

У 2 больных с ММ, которым было выполнено МКШ на работающем сердце, на КАГ исходно выявлялось систолическое сужение туннелированного сегмента КА на 70 % и 90 %, соответственно. Ишемия в виде появления зон гипокинеза миокарда, кровоснабжаемом передней нисходящей КА, туннелированной ММ, была верифицирована с помощью добутаминовой стресс-ЭхоКГ.

У больных ММ + АГ только фармакологическое лечение применялось у 58 (98 %) из 59 пациентов. МКШ на работающем сердце проведено у 1 больного с ММ, вызвавшим 90 % систолическое сужение, исходно провоцировавшее развитие ишемии миокарда во время стресс-ЭхоКГ.

При сочетании ММ + АС КА только фармакологическое лечение проводилось 72 (68,5 %) из 105 больных. Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием выполнено 23 (22 %) больным. При этом более чем в половине случаев вмешательство осуществлено на туннелированной передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) левой КА проксимальнее ММ ($n=13$). МКШ и аортокоронарное шунтирование (АКШ) в условиях искусственного кровообращения выполнено у 9 (8,6 %) больных, 2 больных от предложенной операции АКШ отказались. Электрокардиостимулятор (ЭКС) установлен 1 (0,9 %) больному.

У больных с сочетанным ММ + АС + АГ лекарственная терапия изолированно применялась у 53 (71 %) из 75 больных, эндоваскулярное лечение

(стентирование) — в 13 (17 %) случаях, в т.ч. на туннелированной ПМЖВ проксимальнее ММ у 4 больных, МКШ и АКШ в условиях искусственного кровообращения — у 8 (11 %) больных. Воздержались от предложенного оперативного лечения 2 больных. Радиочастотная абляция проведена у 1 (1,3 %) больного с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

Таким образом, у больных с ММ и “чистыми КА”, в т.ч. в сочетании с АГ в основном применялось фармакологическое лечение ($p_{1-2}=1,00$). Доля эндоваскулярного и хирургического вмешательств достоверно больше при сочетании ММ + АС, в т.ч. с АГ ($p_{1-3}=0,00$; $p_{1-4}=0,00$; $p_{2-3}=0,00$; $p_{2-4}=0,00$, $p_{3-4}=1,00$).

Обсуждение

В целом, больные с ММ и маловыраженной клинической картиной, не связанной с физической нагрузкой (ФН), могут не вызывать опасения из-за отсутствия риска развития неблагоприятных событий в будущем [9]. В гр. больных с изолированным ММ КА доля больных с перенесенным ИМ (14 %) оказалась наименьшей по сравнению с пациентами, с ММ + АГ + АС КА. Не выявлено статистических различий в количестве случаев с ОКС в зависимости от степени (ст.) выраженности ММ у больных с “чистыми” КА. Такие данные, по-видимому, можно объяснить тем, что коронарная перфузия осуществляется в диастолу, тогда как ММ сдавливает КА в систолу. Однако большая предрасположенность к развитию ОКС у больных с менее выраженным систолическим сужением, связанным ММ, может быть связана с дисфункцией эндотелия КА, приводящей к их спазму, а также более отсроченным восстановлением коронарного кровотока в последующей диастоле [3,9].

Доказано, что АГ или АС как в отдельности, так и в сочетании с ММ, ухудшают прогноз больных [1,2]. В связи с этим, не вызывает сомнения необходимость постоянной коррекции АД или ангинальных симптомов у этих гр. больных. У больных с ММ и “чистыми” КА, имеющих атипичный болевой синдром в груди, который, вероятно, не связан с гемодинамически значимыми нарушениями коронарного кровоснабжения, служит признаком наличия других заболеваний. Немецкие врачи [9], наблюдавшие 157 больных с изолированным ММ, рекомендуют дифференцированный подход в ведении таких больных с учетом клинической картины и результатов обследования. При регулярно возникающих симптомах ишемии, связанных с ФН и/или психоэмоциональной нагрузкой, документирующихся функциональными, ультразвуковыми или радиоизотопными стресс-тестами, больным с ММ требуется постоянная терапия β -АБ, или АК, или их сочетанием. Назначение статинов в этих случаях не совсем обосновано. Однако данные КАГ

не исключают наличия бессимптомной, растущей эксцентрически атеросклеротической бляшки (АБ), которая, будучи нестабильной, может травмироваться в месте компрессии ММ и привести к ОКС [5]. Таким образом, КАГ в этом случае не является “золотым стандартом” диагностики, а требуется комплексная оценка ст. риска возникновения атеросклероза и выявления АБ в других бассейнах (например, в месте бифуркации общей сонной артерии). В тяжелых клинических случаях следует назначать хирургическое лечение — МКШ или рассечение волокон ММ над КА [9]. Ранее проводившаяся эндоваскулярная коррекция — стентирование туннелированного сегмента КА с удовлетворительными результатами в раннем периоде, не оправдала надежд при более длительном наблюдении. При наблюдении в течение 7 лет 109 больных с ММ над КА, медикаментозная терапия проводилась у 81 (74 %) больных [10]. У оставшихся 19 (16 %) больных терапия оказалась неэффективной, в связи с чем в 15 случаях было выполнено оперативное вмешательство: МКШ произведена 8 больным и рассечение ММ над КА 7 больным. У 12 прооперированных больных был получен удовлетворительный результат, подтвердившийся через 11-24 мес. при повторной КАГ. Менее оптимистичные исходы отмечались среди 4 из 19 рефрактерных к медикаментозной терапии больных с изолированным ММ, направленных на стентирование КА. У 2 больных отмечалось возобновление приступов стенокардии и повторная госпитализация через 3 и 7 мес. после стентирования. В последующем одному из этих больных было выполнено МКШ [10].

У наблюдавшихся больных с изолированным ММ проводилось фармакологическое лечение препаратами с отрицательным хронотропным и инотроп-

ным эффектами β -АБ и/или АК. Из-за отсутствия эффекта от медикаментозной терапии проведено МКШ у 2 (2 %) больных с изолированным ММ с полным купированием симптомов. У больных ММ + АГ ведущей оставалась лекарственная терапия (в 98 % случаев). Хирургическое вмешательство (МКШ) выполнено у 1 (2 %) больного. В лечении больных с сочетанным ММ достоверно чаще использовались эндоваскулярные и хирургические методы. У больных ММ + АС КА только лекарственная терапия проводилась в 68,5 % случаев, ЧКВ со стентированием осуществлено у 22 % больных на симптом-зависимой КА (в случаях с туннелированной КА ММ — в сегменте проксимальнее ММ, который проявлялся лишь после восстановления кровотока). Вполне объяснимо и большее предпочтение операции МКШ, АКШ при сочетании ММ + АС КА (8,6 % больных) в гр. больных. Такая же тенденция отмечалась в гр. больных с ММ + АС + АГ: только лекарственную терапию проводили у 70,7 % больных, ЧКВ со стентированием симптом-зависимой КА выполнено в 17,3 % случаев, МКШ, АКШ — в 10,7 % случаев.

Заключение

ММ над КА может быть причиной развития ОКС у больных с болевым синдромом в груди. У больных с ММ ОИМ, как вариант ОКС, достоверно чаще развивается при наличии АС КА. Проведенный анализ дает основание считать, что большинству больных с ММ над КА требуется медикаментозная терапия β -АБ и/или пульсурежающими АК с целью профилактики симптомов ишемии миокарда. В случаях отсутствия эффекта от фармакологического лечения, а также при сочетании ММ с гемодинамически значимым АС КА может быть рекомендовано МКШ.

Литература

1. Angelini P, Tivellato M, Donis J, et al. Myocardial bridges: a review. *Prog Cardiovasc Dis* 1983; 26: 75-88.
2. Angelini P, Velasco JA, Flamm S. Coronary anomalies. Incidence, pathophysiology, and clinical relevance. *Circulation* 2002; 105: 2449-54.
3. Ferreira AG Jr, Trotter SE, König B, et al. Myocardial bridges: morphological and functional aspects. *Br Heart J* 1991; 66: 364-7.
4. Bourassa MG, Butnaru A, Lesperance J, Tardif J-C. Symptomatic myocardial bridges: an overview of ischemic mechanisms and current diagnostic and treatment strategies. *JACC* 2003; 41 (3): 351-9.
5. Antman EM, Braunwald E. Acute myocardial infarction. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*, 5th ed. Ed. by Braunwald E. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1997; 1184-288.
6. Багманова З.А. Миокардиальные мостики коронарных артерий. *Кардиоваск тер профил* 2007; 6: 125-30.
7. Ge J, Erbel R, Rupprecht HJ, et al. Comparison of intravascular ultrasound and angiography in the assessment of myocardial bridging. *Circulation* 1994; 89: 1725-32.
8. Фейгенбаум Х. Эхокардиография. Москва, Видар 1999; 105-24.
9. Schwarz ER, Gupta R, Haager PK, et al. Myocardial bridging in absence of coronary artery disease: proposal of a new classification based on clinical-angiographic data and long-term follow-up. *Cardiology* 2008; 112: 13-21.
10. Wan L, Wu Q. Myocardial bridge, surgery or stenting? *Cardio Vasc Thorac Surg* 2005; 4: 517-20.

Поступила 02/11-2010

Применение заместительной почечной терапии в лечении и профилактике контраст-индуцированной нефропатии после операций на сердце и сосудах

Е.А. Табакьян*, А.Е. Комлев, А.А. Марголина, Р.С. Акчурин

Институт клинической кардиологии им. А.А. Мясникова ФГУ Российского кардиологического научно-производственного комплекса Министерства здравоохранения и социального развития РФ. Москва, Россия

Renal replacement therapy in the treatment and prevention of contrast-induced nephropathy after cardiovascular surgery

Е.А. Tabakyan*, А.Е. Komlev, А.А. Margolina, R.S. Akchurin

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Centre. Moscow, Russia

Цель. Проанализировать эффективность применения гемофильтрации (ГФ) и высокопоточного гемодиализа (ВГД) для предупреждения и лечения острой почечной недостаточности (ОПН) после операций на сердце с использованием контрастных веществ (КВ).

Материал и методы. Пациентам выполняли различные операции на сердце. С целью визуализации использовали низкоосмолярные КВ: ультравист, оптирей и изоосмолярные — визипак. Риск развития контраст-индуцированной нефропатии (КИН) оценивали по рекомендациям Barrett BJ, Parfrey PS, 2006. Процедуры ГФ и ВГД в режиме рециркуляции диализата проводили на аппарате Diapact®CRRT; использовали замещающий раствор Duosol®. Антикоагуляция — гепарином под контролем активированного времени свертывания. Контроль гематокрита, содержания калия и натрия, глюкозы, pH, бикарбоната, лактата в венозной крови, каждые 2-3 ч процедуры.

Результаты. Процедуры заместительной почечной терапии (ЗПТ) проводили у 5 больных после развития ОПН III ст. У двух из них имела место ОПН и полиорганная недостаточность (ПОН). Летальный исход наблюдали в одном случае, в 4 — отмечали обратное развитие ОПН, восстановление функции почек. В одном случае ПОН, гипербилирубинемии, гиперферментемии проводили ГФ и плазмаферез. У 2 больных с очень высоким риском развития ОПН ГФ и ВГД выполняли профилактически, непосредственно после операций на сердце. Значимого снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), развития ОПН, после профилактического применения ЗПТ не наблюдали.

Заключение. В случаях развития КИН, ОПН после ангиопластики и гибридных операций на сердце с введением КВ применение ЗПТ эффективно устраняет угрожающие жизни метаболические нарушения, обусловленные ОПН. У больных очень высокого риска развития КИН применение ЗПТ непосредственно после операций с введением КВ предупреждает значимое снижение СКФ, развитие ОПН.

Ключевые слова: гибридные операции на сердце, коронарная ангиопластика, острая почечная недостаточность, гемофильтрация, высокопоточный гемодиализ.

Aim. To analyse the effectiveness of hemofiltration and high-volume hemodialysis for acute renal failure (ARF) prevention and treatment after cardiovascular surgery and contrast media (CM) use.

Material and methods. The patients cardiovascular surgery. For cardiovascular visualisation, low-osmolar or iso-osmolar CM were used (ultravist, optiray and visipack, respectively). The risk of contrast-induced nephropathy (CIN) was assessed, according to the guidelines by Barrett BJ, Parfrey PS (2006). Hemofiltration and high-volume hemodialysis (recirculating dialysate regimen) were performed with the Diapact®CRRT device, using the Duosol® solution. Heparin anticoagulation was monitored by activated coagulation time. Every 2-3 hours, the levels of hematocrit, potassium, sodium, glucose, pH, bicarbonate, and lactate in venous blood were measured.

Results. Renal replacement therapy (RRT) procedures were performed in 5 patients after Stage III ARF develop-

© Коллектив авторов, 2011

e-mail: tabakyan@mail.ru

Тел.: (495) 414-65-49, факс: (495) 414-66-99

[Табакьян Е.А. (*контактное лицо) — н.с. отдела сердечно-сосудистой хирургии, Комлев А.Е. — врач-кардиолог отдела, Марголина А.А. — с.н.с. отдела, Акчурин Р.С. — руководитель отдела].

ment. In two cases, ARF was combined with multi-organ failure (MOF). In one case, ARF resulted in death, and in four other cases, ARF regressed with renal function normalisation. In one case of MOF, hyperbilirubinemia, and hyperenzymemia, hemofiltration was combined with plasmapheresis. In two patients with a very high ARF risk, hemofiltration and high-volume hemodialysis were performed preventatively, after cardiac surgery. Preventive RRT was not associated with a significant reduction in glomerular filtration rate (GFR) or with ARF development.

Conclusion. In patients with CIN and ARF after CM use during angioplasty and hybrid cardiac surgery, RRT effectively reduces life-threatening metabolic complications of ARF. Among individuals with a very high ARF risk, RRT immediately after CM-using cardiovascular surgery can prevent a significant GFR reduction and ARF development.

Key words: Hybrid cardiac surgery, coronary angioplasty, acute renal failure, hemofiltration, high-volume hemodialysis.

Совершенствование эндоваскулярных технологий в сердечно-сосудистой хирургии позволяет осуществлять вмешательства у пациентов с противопоказаниями к выполнению операций на сердце с использованием искусственного кровообращения (ИК). Однако необходимость применения контрастных веществ (КВ) при эндоваскулярных операциях обуславливает риск повреждения почек, развития контраст-индуцированной нефропатии (КИН), острой почечной недостаточности (ОПН). Применение высокоосмолярных КВ непосредственно токсически действует на почечные каналы за счет образования свободных радикалов в кислотном окружении [1]. КИН определяется как нарушение функции почек в течение 3 сут. после внутрисосудистого введения КВ, не связанное с другими причинами [2]. Клинически КИН проявляется в форме неолигурической и олигурической нефропатии [3]. Распространенность КИН в общей популяции не превышает 2 % [4]. Однако ряд факторов увеличивают риск развития КИН до 20-30 % [5-7]. Среди них: возраст, предшествующая хроническая болезнь почек (ХБП), диабет, сердечная недостаточность (СН) III-IV функционального класса (ФК) согласно Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA), применение нефротоксических и антидиабетических лекарств, гиперхолестеринемия, гиперурикемия, гиповолемия, множественное поражение коронарных артерий (КА), стеноз почечных артерий, низкий уровень гематокрита (Ht), альбумина и др. [2]. На основе многомерного регрессионного анализа выделены 8 факторов риска КИН со степенью значимости в баллах, рассчитан предполагаемый риск развития КИН в процентах и необходимость применения методов заместительной почечной терапии (ЗПТ) [8]. Существуют различные методы профилактики и терапии КИН: использование внутривенной (в/в) перипроцедурной гидратации, альтернативных видов КВ, применение лекарств, влияющих на почечную циркуляцию, профилактической гемофильтрации (ГФ) и гемодиализа (ГД) [9-11]. Однако многие из них имеют ограничения в использовании и в ряде случаев неэффективны.

В настоящей статье представлены результаты применения ГФ и высокопоточного ГД для предупреждения и лечения ОПН после операций на сердце с использованием КВ.

реждения и лечения ОПН после операций на сердце с использованием КВ.

Материал и методы

Транслуминальную баллонную коронарную ангиопластику (ТБКА) со стентированием: выполняли трансфеморальным доступом, использовали проводники Asahi-Light, (Asahi Intecc Co., Ltd) Япония, баллоны Avita, (Orbus Neich) США стенты Cypher. (Johnson & Johnson) США. Шунтирование левой общей сонной и левой подключичной артерий с восходящим отделом аорты выполняли бифуркационным протезом, эндоваскулярное протезирование грудного отдела аорты стент-графтом GORE-TAG США. Дистальный анастомоз аутовены с огибающей артерией (ОА), проксимальный анастомоз с аортой наложены с использованием аппарата Космеля-М, системы Тюльпан Россия. Протезирование аортального клапана (АК) выполняли из трансапикального доступа. В позицию АК имплантировали биологический протез Edwards Sapien valve (Edwards Lifesciences) США.

С целью визуализации применяли низкоосмолярные КВ: ультравист 370, оптирей 350 (осмолярность 770 и 750-790 мосмоль/кг.), изоосмолярные — визипак (осмолярность 290 мосмоль/кг.). Риск острого снижения функции почек, потребности в ЗПТ оценивали по Barrett BJ, Parfrey PS, 2006 [8]. Оценку скорости клубочковой фильтрации (СКФ) осуществляли двумя методами: по формуле Кокрофта-Гаулта и MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) [12]. Процедуры ЗПТ проводили при наличии 3 стадии (стд.) ОПН по AKIN (Acute Kidney Injury Network) -2007 и RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, End-stage renal failure) -2004 [13].

Процедуры продолжительной вено-венозной ГФ (ПВВГФ) проводили на аппарате Diapact®CRRT (B|Braun), Германия. Подачу крови обеспечивали через двухпросветный катетер, установленный в подключичную или яремную вены пациента. Скорость потока крови через проксимальный просвет катетера 180-250 мл/мин. Использовали высокопоточные диализаторы — Diacap® HI PS 12, и Diacap® HI PS 18 (коэффициенты ультрафильтрации — Kf 42 и 55 мл/ч/мм рт.ст. × м²). С целью замещения применяли раствор Duosol® (B|Braun) с содержанием калия 2 или 4 ммоль/л в зависимости от уровня калиемии. В экстракорпоральный контур раствор вводили методами пред- и постдилюции. Объем замещения — 30-35 мл/кг/час.

Продолжительный высокопоточный ГД (ПВГД). Процедуру проводили по вено-венозному контуру, в режиме рециркуляции диализата. Использовали диализатор — Diacap® HI PS 18. Скорость потока диализата

на основе бикарбонатного буфера с содержанием калия 2 или 4 ммоль/л составляла 150–200 мл/мин, скорость кровотока 150–200 мл/мин. Время циркуляции 10 л раствора Duosol® — 180 мин. Контроль Ht, содержания калия, натрия, глюкозы, pH, бикарбоната, лактата в венозной крови, избытка оснований во внеклеточной жидкости проводили каждые 2–3 ч процедуры.

Плазмаферез (ПА) выполняли на плазмасепараторе Cobe Spectra®, поток крови 60 мл/час, плазмы и замещения 30 мл/час.

Антикоагуляция. Гепарин: 5 тыс. ед. на 1 л раствора для заполнения и промывки экстракорпорального контура. Применяли метод фракциональной гепаринизации: болюсное введение гепарина от 500 до 3000 ЕД., с последующей инфузией 500–1000 ЕД/ч. Для мониторинга эффективности антикоагулянтной терапии использовали контроль активированного времени свертывания (АВС) в сек. Целевое АВС поддерживали на 25 % (“фракционирование”) или 15 % (“строгое фракционирование”), выше исходного уровня.

Статистическая обработка результатов. Применяли непараметрические методы анализа. Результаты представлены в виде: медиана (нижний квартиль; верхний квартиль).

Результаты

Семи пациентам, 5 мужчин и 2 женщины, были проведены исследования и операции без ИК, с введением КВ: коронарография –1; коронарная ангиопластика со стентированием –3; трансапикальное протезирование аортального клапана биологическим протезом –1, эндоваскулярное протезирование грудного отдела аорты стент-графтом в сочетании с шунтированием левой общей сонной и подключичной артерий бифуркационным протезом, аутовенозным аортокоронарным шунтированием ОА без ИК –1, эндоваскулярное протезирование грудного отдела аорты стент-графтом в сочетании с шунтированием левой общей сонной и подключичной артерий бифуркационным протезом –1.

В 5 случаях развитие ОПН III ст., послужило показанием к проведению ЗПТ. В 3 случаях развитию ОПН способствовало возникновение эпизодов артериальной гипотонии в течение нескольких часов. ГФ, ПВГД приводили к нормализации кислотно-основного состояния крови, уровня креатинина (Кр), постепенному восстановлению диуреза.

В 2 случаях, у пациентов с ХБП IV ст., очень высоким риском развития ОПН (введено 200 и 600 мл. КВ), ЗПТ проводили профилактически в течение 6 ч непосредственно после операций. Значимого снижения СКФ, олигурии, развития ОПН не наблюдали. Уровень Кр снижался непосредственно после процедуры, затем возвращался к исходным значениям.

Летальный исход наблюдали в одном случае, после коронарографии у больной 76 лет с критическим аортальным стенозом, коронарным атеросклерозом, нестабильной стенокардией. Анурия, азотемия, энцефалопатия развились на фоне гипотонии.

Проведение ПВВГФ в течение 36 ч было неэффективно. Смерть наступила в результате рецидивирующих желудочковых нарушений ритма. Результаты представлены в таблице 1.

Процедуры ЗПТ были составной частью мероприятий интенсивной терапии у больных с ОПН, синдромом ПОН.

Это наглядно демонстрирует клинический случай больного “К” 78 лет. После протезирования АК, введения КВ оптирей 200 мл наблюдали развитие ПОН. В анамнезе у пациента, хроническая обструктивная болезнь легких, подагрическая и гипертоническая нефропатия, стенозы почечных артерий 70–75 %, ХБП III ст. При поступлении: хроническая СН (ХСН) III ФК, гемоглобин (Hb) 10,2 г/л, Ht 32,3 %. Уровень Кр 143 мкмоль/л. Риск развития КИН: возраст > 75 лет — 4 балла, ХСН III ФК — 5 баллов, КВ 200 мл — 2 балла, СКФ 53 мл/мин/1,73 м² — 2,4 балла, Ht < 39 % — 3 балла, всего 16,4 балла — очень высокий 57,3 %, КИН, требующей ЗПТ 12,6 %.

Признаки ПОН через 48 ч после операции:

- ОПН III ст. по RIFLE. На фоне мерцательной аритмии, нестабильной гемодинамики — систолическое артериальное давление (САД) 80–90 мм рт.ст.; СКФ — 15,6 мл/мин/1,73 м², олигурия 400 мл/сут.;
- Печеночная недостаточность. Повышение концентрации общего билирубина от нормы до 50 мкмоль/л (прямой 30 %), 15-кратное повышение уровней аланин-трансаминазы, аспартат-трансаминазы, креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы;
- Дыхательная недостаточность. Частота дыхания — 30 в мин, респираторный алкалоз (pH 7.55), лактат 2–3 ммоль/л;
- Лейкоцитоз 28 тыс./мкл, анемия (Hb 7,8 г/л);
- Острый эрозивный геморрагический гастрит.

Лечение: трахеостомия, лаваж бронхов, искусственная вентиляция легких (ИВЛ); антибиотикотерапия: меронем 1500 мг/сут.; ПВВГФ: 21 час, замещение 35 мл/кг/час; ПА: удалено 2300 мл, замещение 2150 мл донорской плазмы, 150 мл р-ра Рингера; пентаглобин 0,25 г/кг в/в (после ПА). Через 8 ч после ПА снижение уровня ферментов, билирубина более чем в 2 раза. В динамике ПОН не нарастали, диурез 2–3 л/сут. Функция аортального протеза, сократимость миокарда без ухудшения. Проводилась коррекция анемии, печеночной, дыхательной недостаточности, нарушений ритма сердца. Через 10 сут.: клиренс Кр 46,2 мл/мин/1,73 м², нормализация, билирубинемии, ферментемии. Динамика уровня Кр и диуреза представлена на рисунке 1.

Обсуждение

Всем пациентам оперативные вмешательства с использованием КВ были выполнены по жизненным показаниям. Развитие ОПН наблюдали в случаях введения низкоосмолярных КВ. Возможно у больных с ХБП III ст. следовало бы использовать изоосмолярные КВ. Американской ассоциацией сердца рекомендовано использование изоосмолярных КВ в случае острого коронарного синдрома у больных с ХБП (класс I, уровень доказательности A) [14].

Таблица 1
Результаты обследования больных и применения ЗПТ после операций с введением КВ

Показатели	ГФ при КИН, ОПН (n=5)	Профилактическая ГФ и ПВГД (n=2)
Возраст лет	73 (71; 76)	45, 72
Риск острого снижения функции почек-14 %, потребности в ЗПТ 0,12 % — умеренный (n)	4	-
Риск снижения функции почек-57,3 %, потребности в ЗПТ 12,6 % — очень высокий (n)	1	2
Используемые КВ: низкоосмолярные — ультравист, оптирей (%)	100 %	-
Используемое КВ — изоосмолярное — визипак (%)	-	100 %
Кр сыворотки до операции (мкмоль/л)	109 (104; 110)	208; 275
СКФ по Кокрофту-Гаулту до операции (мл/мин/1,73м ²)	54 (53; 55)	28; 21,3
СКФ по MDRD до операции (мл/мин/1,73м ²)	61 (53; 65)	24; 21
Развитие ОПН после операции (часы)	36 (36-48)	-
Развитие ПОН (n)	2	-
Длительность ЗПТ (час)	21 (15; 27)	6
Доза замещения при ГФ (мл/кг/час)	35-40	40
Рециркуляция 10 л раствора при ГДФ (мин).	-	180
Обратное развитие ОПН ПОН (n)	4	-
Летальный исход (n)	1	-

Примечание: результаты представлены: медиана (нижний квартиль; верхний квартиль), процент от общего количества.

Неэффективность ПВВГФ в одном случае вероятнее всего связана с сопутствующей патологией, развитием ПОН. Начало ЗПТ в III ст. ОПН было успешным в 4 случаях. Осложнений, связанных с постановкой центрального катетера, введением гепарина не наблюдали. Дозы замещения 35-40 мл/кг/ч, применяемые в работе, несколько превышали рекомендуемые Prowle JR, Bellomo R, 2010 [15]. Однако на настоящий момент нет убедительных доказательства преимуществ применения более высоких доз замещающего раствора при ГФ. При процедуре ПВГД за счет обратной фильтрации сочетаются преимущества двух принципов транспорта веществ через мембрану: конвекции и диффузии. Теоретически ПВГД может быть более эффективен, чем ГФ. В настоящей работе не стояла задача сравнения эффективности 2 методов ЗПТ, это будет возможно при анализе результатов большего количества процедур. Вероятно, следует начинать ЗПТ уже во II стадии

ОПН по RIFLE 2004, AKIN 2007 и до появления абсолютных показаний к ЗПТ: уремическая энцефалопатия, гиперкалиемия, гипervолемия, ацидоз. Следует ввести в практику исследование содержания в плазме крови и моче биомаркера ранних стадий развития острого повреждения почек (ОПП): нейтрофил-желатиназа-ассоциированного липокалина (NGAL). Это биомаркер ранней диагностики ОПП и потребности в применении методов ЗПТ [16].

Не существует единого мнения по поводу целесообразности проведения процедур ГД и ГФ у пациентов с риском развития КИН [11,17-20]. Учитывая умеренный риск развития КИН, в 4 случаях проведение профилактической ЗПТ не было показано. Развитие ОПН у пациента очень высокого риска может указывать на целесообразность профилактического применения ЗПТ. В пользу такой тактики лечения может свидетельствовать и отсутствие значимого снижения СКФ, развития ОПН у представленных 2 больных после профилактической ГФ, ПВГД. Заслуживают рассмотрения работы по применению ПВВГФ, начатой за 6 ч до, и продолженной в течение 12-18 ч после применения КВ у пациентов с очень высокой степенью риска развития КИН и ОПН: Кр сыворотки 3,0-4,02 мг/дл, СКФ 15-20 мл/мин/1,73 м². Отмечено снижение смертности и потребности в ГД в постпроцедурном периоде [10,18]. Интересны результаты контролируемого, рандомизируемого исследования по профилактическому применению ГД больным с планируемой ТБКА и концентрацией Кр > 3,5 мг/дл.

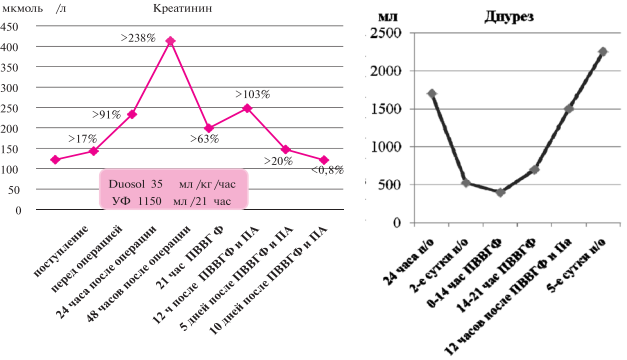


Рис. 1 Пациент К. Динамика диуреза и концентрации креатинина в % от исходного.

Профилактический ГД у 42 больных из группы вмешательства (сразу после проведения ТБКА) эффективен в улучшении исхода и прогноза при хронически нарушенной функции почек по сравнению с 40 больными контрольной группы [11].

Заключение

В случае развития КИН после ТБКА со стентированием, применение ПВВГФ эффективно устраняет угрожающие жизни метаболические нарушения, обусловленные ОПН, вплоть до восстановления функции почек [21]. Перед операциями на сер-

дце с использованием ИК и введением КВ следует обязательно оценивать риск развития ОПН, это поможет определить дальнейшую тактику лечения, применения методов ЗПТ. У больных очень высокого риска развития КИН назначение ПВВГФ или ПВГД непосредственно после операций с введением КВ предупреждает значимое снижение СКФ, развитие ОПН. Наряду с медикаментозными мерами профилактики КИН, целесообразно внедрить профилактическое применение ЗПТ у пациентов с очень высоким риском развития КИН или с ХБП IV стадии.

Литература

1. Persson PB, Hansell P, Liss P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney Int* 2005; 68: 1422.
2. Toprak O, Cirit M. Risk Factors for Contrast-Induced Nephropathy. *Kidney Blood Press Res* 2006; 29: 84-93.
3. A Kohli. Contrast Induced Nephropathy (CIN): Can we minimize its effects? *Ind J Radiol Imag* 2005; 15(3): 307-8.
4. Gleeson TG, Bulughapitiya S. Contrast-induced nephropathy. *Am J Roentgenol* 2004; 183: 1673-89.
5. Toprak O, Cirit M, Bayata S, et al. Review of the radiocontrast nephropathy risk profiles and risk stratification. *Anadolu Kardiyol Derg* 2004; 4: 331-5.
6. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *JACC* 2004; 44: 1393-9.
7. Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkipati S, et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1515-9.
8. Barrett BJ, Parfrey PS. Preventing Nephropathy Induced by Contrast Medium. *N Engl J Med* 2006; 354: 379-86.
9. Cullough PAMc. Contrast- Induced Acute Kidney Injury. *JACC* 2008; 51: 1419-28.
10. Marenzi G, Lauri G, Campodonico J, et al. Comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients. *Am J Med* 2006; 119: 155-62.
11. Po-Tsang Lee, Kang-Ju Chou, Chun-Peng Liu, et al. Renal Protection for Coronary Angiography in Advanced Renal Failure Patients by Prophylactic Hemodialysis: A Randomized Controlled Trial. *JACC* 2007; 50: 1015-20.
12. Shara NM, Resnick HE, Lu L, et al. Decreased GFR estimated by MDRD or Cockcroft-Gault equation predicts incident CVD: the Strong Heart Study. *J NEPHROL* 2009; 22: 373-80.
13. Englberger L, Suri RM, Li Z, et al. Clinical accuracy of RIFLE and Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria for acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Critical Care* 2011; 15: R16.
14. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction — executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction). *JACC* 2007; 50: 652-726.
15. Prowle JR, Bellomo R. Continuous renal replacement therapy: recent advances and future research. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 521-9.
16. Bennett N, Dent C L, Ma Q, et al. Urine NGAL Predicts Severity of Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Prospective Study. *Clin. J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 665-73.
17. Frank H, Werner D, Lorusso V, et al. Simultaneous hemodialysis during coronary angiography fails to prevent radiocontrast-induced nephropathy in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 2003; 60: 176-82.
18. Marenzi G, Marana I, Lauri G, et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003; 349: 1333-40.
19. Vogt B, Ferrari P, Sch nholzer C, et al. Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med* 2001; 111: 692-8.
20. Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R, et al. Extracorporeal blood purification therapies for prevention of radiocontrast-induced nephropathy: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2006; 48(3): 361-71.
21. Табакьян Е.А., Акчурин Р.С., Заруба А.Ю., Власова Э.Е. Успешное применение продолжительной гемофильтрации при контраст-индуцированной нефропатии. *Кардиоваскулярный журнал* 2010; 9(5): 80-5.

Поступила 18/05-2011

Оценка эффективности ивабрадина в предоперационной подготовке больных манифестным тиреотоксикозом

Л.В. Шпак, Ю.А. Волкова*

ГОУ ВПО Тверская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России. Тверь, Россия

Effectiveness of pre-surgery ivabradine treatment in patients with manifested thyrotoxicosis

L.V. Shpak, Yu.A. Volkova*

Tver State Medical Academy. Tver, Russia

Цель. Изучить эффективность ивабрадина для уменьшения тахикардии в комплексе предоперационной терапии у больных манифестным тиреотоксикозом (ТТ), имеющих ограничения в применении β -адреноблокаторов (β -АБ).

Материал и методы. Обследованы 60 больных (мужчин — 23, женщин — 37; средний возраст $30,1 \pm 2,9$ лет) манифестным ТТ, которым в связи с ограничениями по применению β -АБ, при получении информированного согласия впервые в медицинской практике был назначен ивабрадин в дозе 5–7,5 мг/сут. в течение 7–14 сут. с последующим поддерживающим курсом в дозе 5 мг/сут. до момента завершения предоперационной подготовки (в среднем 3–4 нед.). Оценивались: параметры артериального давления (АД), механической функции сердца, проходимости прекапиллярного русла, вариабельность сердечного ритма с определением математических, временных и частотных параметров методом кардиоинтервалографии.

Результаты. Впервые установлено, что при назначении ивабрадина больным манифестным ТТ в составе комплексной предоперационной терапии снижался автоматизм синусового узла (СУ), улучшалась сократительная функция миокарда и резистивные свойства периферических сосудов с установлением эукинетического сдвига, что наиболее четко выражалось снижением объемной скорости сердечного выброса, избыточной мощности сокращения левого желудочка, скорости пульсовой волны и увеличением общего периферического сосудистого сопротивления при мало изменяющихся параметрах АД. Изменились показатели вегетативной регуляции в виде многократного увеличения частотных колебаний сердечного ритма, общей вариабельности и быстрых изменений сердечного ритма при снижении индекса симпато-парасимпатического взаимодействия, что свидетельствует о содружественном ослаблении симпатикотонии в ответ на уменьшение автоматизма СУ.

Заключение. Избирательное подавление ивабрадином активности ионных I_f -токов, улучшает сердечную деятельность, облигатно сочетается с уменьшением величины симпатических параметров. Целесообразно использовать ивабрадин в предоперационном периоде при манифестном ТТ для адекватной замены β -АБ.

Ключевые слова: ивабрадин, тиреотоксикоз, предоперационная подготовка, гемодинамика, кардиоинтервалография.

Aim. To assess the effectiveness of ivabradine in tachycardia reduction, as a part of the complex pre-surgery treatment of the patients with manifested thyrotoxicosis (TT) and limited indications for β -adrenoblockers (BAB).

Material and methods. In total, the study included 60 patients (23 men, 37 women; mean age $30,1 \pm 2,9$ years) with manifested TT and limited indications for BAB. After signing the informed consent, all patients were administered ivabradine in the dose of 5–7,5 mg/d for 7–14 days, followed by 5 mg/d for the rest of the pre-surgery period (on average, for 3–4 weeks). In all participants, the following parameters were assessed: blood pressure (BP), mechanic cardiac function, pre-capillary patency, heart rate variability and its mathematical, time, and frequency parameters (cardiointervalography method).

Results. To our knowledge, it was demonstrated for the first time that in patients with manifested thyrotoxicosis, ivabradine therapy decreased sinus node (SN) automatism, improved myocardial contractility and peripheral vascular resistance, and resulted in eukinetic hemodynamic shift. The latter manifested in reduced cardiac ejection

©Коллектив авторов, 2011

e-mail: volk-julia@yandex.ru

Тел.: (4822) 32-25-60, 55-96-42; 77-54-92

[Шпак Л.В. — заведующая кафедрой внутренних болезней с курсами кардиологии, эндокринологии, гериатрии, физиотерапии и курортологии факультета послепригодного образования, Волкова Ю.А. (*контактное лицо) — ассистент кафедры].

volume, left ventricular contractility power, and pulse rate velocity, combined with increased total peripheral vascular resistance and unchanged BP. The change in autonomous heart regulation manifested in substantially increased heart rate frequency oscillations, total heart rate variability, and fast changes in heart rate, as well as in reduced sympatho-parasympathetic index values, which points to the decrease in sympathetic activity due to reduced SN automatism.

Conclusion. Due to selective inhibition of I_f channels, ivabradine improves cardiac function and also decreases sympathetic activity. In patients with manifested TT, ivabradine could be used as an adequate alternative for BAB in the pre-surgery period.

Key words: Ivabradine, thyrotoxicosis, pre-surgery treatment, hemodynamics, cardiointervalography.

Согласно данным литературы [1,2] у всех больных тиреотоксикозом (ТТ) тахикардия, частота сердечных сокращений (ЧСС) > 90 уд/мин, является доминирующим компонентом формирования тиреогенной кардиомиопатии (ТКМП), сочетаясь с такими процессами, как гликолитический эффект тиреоидных гормонов и снижение уровня насыщения кислородом кардиомиоцитов (КМЦ), в конечном итоге приводя к ухудшению сократительной функции миокарда, появлению аритмий и колебаний артериального давления (АД) [3]. Известно, что по общепринятым рекомендациям проведения предоперационной подготовки больных ТТ важным является назначение урежающих ЧСС препаратов, к числу подобных до недавнего времени относились, прежде всего, бета-адреноблокаторы (β -АБ) [4,5]. Однако, наряду с угнетением влияния на сердце симпатической иннервации, положительным антиангинальным, антигипертензивным и антиаритмическим эффектом, β -АБ оказывают негативное влияние на метаболизм — повышают липидемию и нарушают толерантность к углеводам; на сердце — замедляют атриовентрикулярную (АВ) проводимость, снижают сократимость миокарда, респираторные структуры — увеличение тонуса гладкой мускулатуры бронхов, а также провоцируют гипотонию и усиливают эректильную дисфункцию [6,7]. Поэтому в качестве альтернативы β -АБ был впервые в медицинской практике использован новый оригинальный препарат — ивабрадин (Кораксан®, Лаборатории Сервье, Франция) [8]. Ивабрадин не изменяет внутрисердечную проводимость, сократительную функцию, процессы реполяризации желудочков. Основное показание для назначения ивабрадина — необходимость снижения ЧСС при стенокардии для уменьшения потребности миокарда в кислороде при одновременном отсутствии проишемических и кардиоплегических эффектов [9]. Примеры использования приведенных механизмов данного препарата для купирования синусовой тахикардии у больных ТТ в доступной литературе отсутствуют. Поэтому в случаях противопоказания или при наличии ограничений применения β -АБ было решено использовать ивабрадин для предоперационной подготовки.

Цель исследования — изучить эффективность применения препарата ивабрадина для уменьшения тахикардии в составе предоперационной подготовки у больных ТТ, имеющих ограничения для β -АБ.

Материал и методы

На базе эндокринологического отделения ГУЗ ОКБ г. Твери обследованы 60 больных (мужчин — 23, женщин — 37; средний возраст $30,1 \pm 2,9$ лет) манифестным ТТ на фоне смешанного ($n=39$) и диффузного токсического зоба ($n=21$).

Критерии включения в исследование: отсутствие приема больными тиреостатиков > 1 мес. до госпитализации; размер щитовидной железы II степени (ст.); непереносимость β -АБ; наличие в анамнезе хронического обструктивного заболевания легких (ХОБЛ); нормальный уровень АД. Критерии исключения: отказ больных от дополнительных функциональных исследований; фибрилляция предсердий (ФП); аденома и рак щитовидной железы; коронарная болезнь и пороки сердца.

Длительность предоперационной подготовки определялась особенностями течения ТТ и временем достижения эутиреоидного состояния, которое в среднем у всех больных составляло 3-4 нед. Тиреостатическая терапия (мерказолил, тирозол) назначалась соответственно общепринятым рекомендациям и отменялась к моменту проведения операции. Ивабрадин вместо β -АБ в условиях информированного согласия пациента назначали в средней суточной дозе $12,3 \pm 2,5$ мг в течение 7-14 ($10,5 \pm 1,2$) сут. с последующим поддерживающим курсом в дозе 5 мг/сут. до момента завершения предоперационной подготовки.

С момента госпитализации больных в стационар и до клинических признаков готовности к операции оценивались гормональный фон, кардио-гемодинамика и вариабельность сердечного ритма (ВСР). Оценку тиреоидного статуса проводили на основе иммуноферментного исследования тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) — в норме $0,2-3,2$ мМЕ/л и свободного тироксина (Т4св) в норме $10-27$ пмоль/л в сыворотке крови. Влияние препарата ивабрадина на состояние миокардиально-гемодинамического гомеостаза анализировалось с помощью отечественного комплекса аппаратно-программного неинвазивного для исследования центральной гемодинамики (КАП ЦГ ООО "Глобус") на основе объемной компрессионной осциллометрии.

Определяли: показатели АД — систолическое АД (САД, мм рт.ст.), диастолическое (ДАД, мм рт.ст.), боковое (БАД, мм рт.ст.), среднее (АД ср., мм рт.ст.), пульсовое (ПАД, мм рт.ст.), ударное (АДуд., мм рт.ст.); сердечная деятельность — минутный объем крови (МОК) или сердечный выброс (СВ, л/мин), сердечный индекс (СИ, л/мин $\cdot$ м²), ударный объем (УО, мл), ударный индекс (УИ, мл/м²), объемная скорость сердечного выброса (ОСВ, мл/с), мощность сокращения левого желудочка (МСЛЖ, Вт), расход энергии на передвижение 1 л. крови (РЭ, Вт $\cdot$ с/л); сосудистые показатели: линейная скорость кровотока (ЛСК, см/с), скорость пульсовой волны (СПВ, см/с), податливость сосудистой

Таблица 1

Динамика параметров кровообращения при ТТ по данным ОКОЦГ до и после лечения ивабрадином (М±m)

Показатель	Здоровые [14]	Период исследования	
		до лечения	после лечения
		n=60	n=60
1	2	3	4
АД:			
САД, мм рт.ст.	113,6±1,6	114,9±1,4	102,2±0,84**
p<			0,001
ДАД, — // —	69,6±1,4	66,8±0,9	67,6±1,05
p<			
БАД, — // —	87,1±1,5	89,2±2,8	85,6±1,2
p<			
АД ср, — // —	80,8±1,7	79,5±1,7	76,0±1,4
p<			
ПАД, — // —	44,0±1,9	49,1±2,3	42,6±1,6 **
p<			0,05
Скорость ПАД, мм рт.ст./с	388,6±17,8	400,4±20,1	355,8±16,5
p<			
АД уд, мм рт.ст.	35,3±2,2	40,7±2,4	34,8±1,3 **
p<			0,05
Сердечная деятельность:			
ЧСС в 1 мин	76,3±1,5	97,3±3,1 *	77,6±0,81**
p<		0,001	0,001
МО, л/мин	5,4±0,1	5,5±0,2	5,1±0,1
СИ, л/мин • м ²	3,3±0,09	3,6±0,12 *	3,0±0,04**
p<		0,001	0,001
УО, мл	71,0±1,8	74,7±1,2	68,7±0,81**
p<			0,001
УИ, мл/ м ²	44,4±1,4	50,7±1,8 *	42,7±0,58**
p<		0,01	0,001
1	2	3	4
ОСВ, мл/с	223,8±5,6	237,5±7,9	198,2±4,5**
p<			0,001
МСЛЖ, Вт	2,4±0,08	2,9±0,11 *	2,0±0,03**
p<		0,001	0,001
РЭ на 1 л СВ, Вт • с/л	10,7±0,2	11,9±0,2 *	9,6±0,07**
p<		0,001	0,001
Сосудистые параметры:			
ЛСК, см/с	37,1±0,7	40,8±0,9 *	35,2±0,7**
p<		0,001	0,001
СПВ, — // —	900,3±24,7	910,8±10,2	755,8±8,4**
p<			0,001
ПСС, мл/мм рт.ст.	1,87±0,04	1,53±0,01	2,04±0,02**
p<			0,001
ОПСС, дин • см ⁻⁵ • с	1180,2±23,2	1075,4±18,7 *	1324,3±22,0**
p<		0,001	0,001
УПС, усл.ед.	24,5±0,6	25,8±0,7	28,0±0,8**
p<			0,05

Примечание: достоверность различий (p<0,05-0,001) указана до (*) и после (**) лечения.

стенки (ПСС, мл/мм рт.ст.), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС, дин • см⁻⁵ • с), удельное периферическое сосудистое сопротивление УПСС (усл.ед.). Для изучения вегетативной регуляции в течение 5 мин. регистрировали электрокардиограммы (ЭКГ) на аппаратно-программном комплексе “Кредо” (ДНК и К°, Тверь) с математическим, временным и частотным анализом кардиоинтервалограммы [10, 11]. Оценивались следующие показатели: математические [12] — мода (М_о), амплитуда моды (АМ_о, %), вариационный размах (ВР, с), индекс напряжения регуляторных систем (ИН, усл.ед.), индекс вегетативного равновесия (ИВР, усл.ед.), вегетативный показатель ритма (ВПР,

усл.ед.), показатель активности регуляторных процессов (ПАРП, усл.ед); временные параметры [13] — стандартное отклонение усредненных интервалов (SDNN, мс), квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними NN-интервалами (RMSSD, мс), пропорцию интервалов между смежными NN, превосходящими 50 мс к общему количеству NN-интервалов (pNN50, %), триангулярный индекс (HRVtr); показатели частотного анализа [14] — общая мощность спектра (TF), мощность очень низкочастотной (VLF, мс²), низкочастотной (LF, мс²) и высокочастотной (HF, мс²) составляющих части спектра, а также соотношение последних (LF/HF).

Таблица 2

Динамика показателей ВСР при ТТ до и после лечения ивабрадином ($M \pm m$)

Показатели КИГ	Период исследования	
	до лечения n=60	после лечения n=60
1	2	3
Математические: Мо, с	0,5±0,01	0,7±0,02 * 0,001
p < АМо, % p < ВР, с	63,6±1,7	52,3±1,5 *
p < ИН, ед.	0,15±0,01	0,001 0,18±0,02 * 0,001
p <	332,6±33,7	252,7±25,2 * 0,05
ПАПР p < ВПР, ед.	88,0±13,8	73,0±16,3
p < ИВР, ед.	9,0±0,4	6,8±0,3 * 0,001
p <	239,1±0,1	130,6±8,7 *
Временные: SDNN, мс	20,6±1,7	34,8±2,0 * 0,001
p <	16,3±1,2	31,7±2,0 * 0,001
RMSSD, мс	0,3±0,02	4,3±0,28 *
p < pNN50, % p <		0,001
1	2	3
HRVtr	3,5±0,1	7,5±0,4 *
p <		
Частотные: ТF, мс ²	766,7±39,2	520,7±29,4 *
p < VLF, мс ²	406,1±21,1	0,001 258,1±16,3 * 0,001
p < LF, мс ²	248,4±19,8	150,2±12,1 * 0,001
p < HF, мс ²	92,5±10,1	107,3±13,2 *
p < LF/HF	2,7±0,7	0,001 1,4±0,3 *
p <		0,001

Примечание: достоверность различий (p<0,05-0,001) указана после (*) лечения.

Математическая обработка результатов проводилась с помощью компьютерного пакета программ “Microsoft Excel — 7.0” и SPSS.VER.12.0. Критическое значение уровня значимости “p” при проверке статистических гипотез принималось равным 0,05.

Результаты и обсуждение

У всех больных тиреотоксикозом на момент госпитализации содержание в крови ТТГ было низким ($0,1 \pm 0,04$ мМЕ/л), а Т4св — высоким ($51,9 \pm 1,9$ пмоль/л). Что касается состояния кардио-гемодинамики, то до приема ивабрадина (таблица 1) у больных манифестным ТТ, по сравнению с данными у здоровых лиц [14], на фоне тахикардии и нормального уровня САД отмечалась тенденция к повышению АДуд и нарастанию напряженности внутренней стенки артерии (БАД) при отсутствии увеличения периферического сопротивления сосудов кровотоку (снижение ДАД). Происходило некоторое нарастание ПАД в связи с усилением катехоламиновых эффектов на миокард, индуцированных действием избытка тиреоидных гормонов [15,16], что комплексно приводило к состоянию гиперфункции миокарда с повышением кинетических параметров кровообращения СИ, УО, УИ, и силы сердечных сокращений: ОСВ, МСЛЖ и РЭ, при мало изменяющемся МОК. Описанная сердечная гиперфункция при манифестном ТТ обуславливала избыточную проходимость прекапиллярного русла (появлялась тенденция к повышению ЛСК и СПВ при снижении ПСС и ОПСС), что могло быть следствием пассивного

растяжения эластических сосудов давлением изнутри массы циркулирующей крови во время систолы.

После лечения ивабрадином (таблица 1) изменение параметров кардио-гемодинамики, по сравнению с исходными данными, характеризовалось урежением ЧСС на 20,2 % (p<0,001) и улучшением показателей АД. При мало изменяющихся ДАД, БАД и АДср заметно (p<0,001) снижались САД (на 10,3 %) и скорость ПАД (на 11,1 %), отражая рефлекторное ослабление диастолической нагрузки сердца вследствие уменьшения ЧСС, что наиболее четко (p<0,05) отражалось уменьшением уровня ПАД (на 13,2 %) и АДуд (на 14,5 %). Этому соответствовало существенное снижение (p<0,001) всех кинетических параметров, особенно СИ (на 16,6 %), УИ (на 15,7 %), свидетельствовавшее о повышении эффективности и экономичности работы сердца: снижение ОСВ на 16,5 %, МСЛЖ на 31,0 % и РЭ на 19,3 % (p<0,001) за счет увеличения хронотропного резерва.

Подобная положительная динамика при лечении ивабрадином в составе комплексной терапии произошла на фоне улучшения показателей сосудистого тонуса. Уменьшение ЧСС и, как следствие, ОСВ, сопровождалось достоверным замедлением ЛСК на 13,7 % и СПВ на 17,0 % в сочетании с рефлекторным увеличением ОПСС — на 23,1 %, УПС — на 8,5 %, отражая общий сдвиг кровообращения с гипер- на эукинетический вариант.

Таким образом, оценка различных звеньев системы кровообращения в условиях их единовременной взаимосвязи свидетельствует о том, что важным признаком на ранней стадии развития ТКМП является

сочетание миокардиальных: усиление сократимости — увеличение ОСВ, МСЛЖ и РЭ, и сосудистых: увеличение ЛСК, СПВ при уменьшении ПСС, ОПСС и УПС, факторов с установлением гиперкинетического варианта гемодинамики, который при назначении ивабрадина изменяется на эукинетический. Последнее, прежде всего, связано со снижением автоматизма СУ, улучшением энергетических процессов и сократительной функции миокарда, что наиболее четко выражается снижением ОСВ на 16,5 %, МСЛЖ на 31,0 %, СПВ на 17,0% и увеличением ОПСС на 23,1%. Следовательно, применение ивабрадина у больных манифестным ТТ улучшает хронотропный резерв миокарда, что указывает на возможность его применения для предоперационной подготовки в случаях ограничений к назначению β -АБ этой категории больных. Особое значение в обеспечении этого процесса приобретает изучение триггерных механизмов в сопоставлении с описанными выше (таблица 1) комплексными показателями центральной гемодинамики.

При манифестном ТТ до назначения ивабрадина отмечалось снижение BP, SDNN, RMSSD, pNN50 %, HRVtr, TF, HF увеличение AM_0 , ИН, LF/HF > 1,0, что указывало на установление акцентированного симпатического синергизма. При этом, несмотря на наличие тахикардии и оптимального уровня АД, сравнительное снижение VLF указывало на сохраняющуюся гипоталамическую интеграцию метаболических процессов (таблица 2).

После лечения ивабрадином параллельно урежению ЧСС происходило ослабление интенсивности

симпатического сдвига — уменьшение AM_0 , ИН, ИВР, ВПР, TF, VLF, LF и LF/HF при незначительном увеличении SDNN, RMSSD, pNN50 %, HRVtr ($p < 0,001$), в результате ингибирования ионных I_f -токов СУ. При этом наиболее чувствительными вегетативными показателями снижения автоматизма СУ под влиянием ивабрадина оказались RMSSD и HRVtr — увеличение в 2 раза, на 49,3 % и 53,3 %, соответственно; pNN50 % — увеличение в 14,3 раза или на 93,0 % и LF/HF — снижение в 2 раза или на 48,1 %, отразив смену гипер- на более адаптивный эукинетический вариант кровообращения.

Следовательно, избирательное подавление ивабрадином активности ионных I_f -токов улучшает сердечную деятельность, облигатно сочетаясь с ослаблением симпатического доминирования. Поэтому ивабрадин может использоваться в предоперационном периоде при манифестном ТТ в качестве адекватной замены β -АБ.

Заключение

Таким образом, оценка соотношения миокардиально-гемодинамических и вегетативных изменений при манифестном ТТ отражает симпатическую обусловленность гиперфункции миокарда при формировании вторичной КМП. В этих условиях отражением положительного эффекта ивабрадина является увеличение хронотропного резерва миокарда, ослабление симпатических влияний на СУ, а также избыточной МСЛЖ при снижении РЭ, что улучшает предоперационную подготовку, не вызывая кардиоплегические эффекты, свойственные β -АБ.

Литература

- Аметов А.С., Кониева М.Ю., Лукьянова И.В. Сердечно-сосудистая система при тиреотоксикозе. Cons Med 2003; 5: 11: 22-9.
- Kahaly GJ, Dietlein M. Cost estimation of thyroid disorders in Germany. Thyroid 2002; 12: 909-14.
- Ojamaa K, Kenessey A, Klein I. Thyroid hormone regulation of phospholamban phosphorylation in the rat heart. Endocrinology 2000; 141: 2139-44.
- Мазурина Н.В. Диффузный токсический зоб. Практическая эндокринология. Под ред. Г.С. Мельниченко. М.: Практическая медицина 2009; 137-40.
- Александрова Г.Ф. Синдром тиреотоксикоза. Болезни органов эндокринной системы. Под ред. И.И. Дедова. М.: Медицина 2000; 269-77.
- Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: Медпрактика 1996; 468 с.
- Лекарственные препараты в России. Справочник. М.: АстраФармСервис 2003; 1367 с.
- Шпак Л.В., Волкова Ю.А., Старцев А.Л., Старцева Н.А. Способ предоперационной подготовки больных тиреотоксикозом. Заявка на выдачу патента РФ на изобретение № 20101266737 (038081) от 01.07. 2010.
- Маколкин В.И., Петрий В.В., Андержанова А.А., Дранко О.Н. Опыт применения (ивабрадина) Кораксана в клинической практике. Кардиология 2008; 6: 24-7.
- Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения. М: Медицина 2000.
- Михайлов В.М. Вариабельность сердечного ритма: опыт практического применения. Иваново: Нейрософт 2000.
- Вариабельность сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования. Рабочая группа Европейского кардиологического общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии (American Heart Association Inc.: European Society of Cardiology). Вестн аритмол 1999; 11: 53-8.
- Майоров О.Ю. Многомерный подход к оценке паттерна математико-статистических показателей вариабельности сердечного ритма. По материалам Международного симпозиума "Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий". М., 27-30 апреля, 1999 г. Вестн. аритмол 1999; 11: 119-20.
- Шпак Л.В., Галошина Е.С. Возможности компьютерной осциллометрии гемодинамики при обследовании здоровых лиц. Теория и практика региональной медицины. Тверь: Фактор 2008; 124-7.
- Славина Л.С. Поражение сердца и сосудов при заболеваниях желез внутренней секреции. Болезни сердца и сосудов. Под. ред. Е.И. Чазова. М 1992; 3: 245-90.
- Петунина Н.А. К вопросу о состоянии сердечно-сосудистой системы при нарушении функции щитовидной железы. Фарматека 2007; 3: 51-5.

Поступила 10/11-2010

Двойная антитромбоцитарная терапия больных с острым коронарным синдромом

А.В. Родионов*, Д.Х. Айнетдинова, В.А. Сулимов

ГОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова. Москва, Россия

Double antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome

A.V. Rodionov*, D.Kh. Aynetdinova, V.A. Sulimov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

В работе рассматривается эволюция современных подходов к применению антитромбоцитарных препаратов (аспирин, клопидогрел) при остром коронарном синдроме, а также приводятся результаты исследований эффективности и безопасности новых перспективных ангиагрегантов — прасугрела и тикагрелора.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, антиагреганты, антитромбоцитарная терапия, резистентность, аспирин, клопидогрел, прасугрел, тикагрелор.

The paper presents the evolution in the modern approaches towards antiplatelet therapy (aspirin, clopidogrel) in acute coronary syndrome, as well as the results of the studies on effectiveness and safety of such new anti-aggregant medications as prasugrel and ticagrelor.

Key words: Acute coronary syndrome, anti-aggregants, antiplatelet therapy, resistance, aspirin, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor.

Острый коронарный синдром (ОКС) развивается в результате спонтанного разрыва атеросклеротической бляшки (АБ). Аналогичные процессы происходят при повреждении интимы коронарной артерии (КА) при чрескожных коронарных вмешательствах (ЧКВ). В ответ на повреждение запускается процесс адгезии тромбоцитов к стенке сосуда с их последующей агрегацией. Клинические исходы внутрисосудистой активации и агрегации тромбоцитов хорошо известны — это коронарная смерть, инфаркт миокарда (ИМ), ишемия миокарда и нарушения сердечного ритма. Говоря об экономических потерях, в США на долю ОКС приходится ежегодно 1,57 млн. госпитализаций, из них — 1,24 млн. по поводу нестабильной стенокардии и ИМ без подъема сегмента ST (ИМ_↓ST), а 330 тыс. — по поводу ИМ с подъемом сегмента ST (ИМ_↑ST) [1].

В этой статье обсуждаются антиагреганты — препараты, влияющие на первичное тромбообразование в зоне повреждения АБ, назначение которых является одним из краеугольных камней в лечении ОКС.

Аспирин

Ацетилсалициловая кислота (АСК) (аспирин) является старейшим из используемых сегодня антиагрегантов. Коллаборация антитромботических исследований

(Antithrombotic Trialists' Collaboration) выполняет регулярные систематические обзоры рандомизированных исследований различных антитромботических препаратов (АТП) и их комбинаций (чаще всего на основе АСК) при различных острых и хронических сосудистых заболеваниях и факторах риска (ФР) [2]. АТП в различных схемах всегда оказывались эффективнее плацебо-контроля в отношении риска сосудистых осложнений у больных с ОКС или хронической ишемической болезнью сердца (ИБС). Что касается аспирина, то в мета-анализе показано, что его минимально эффективная доза составляет 75 мг, а увеличение дозы не приводит к значимому повышению эффективности.

АСК — это АТП первого поколения, который в настоящее время является наиболее доступным и широко используемым. Аспирин необратимо ингибирует циклооксигеназу-1 тромбоцитов и эндотелиальных клеток, подавляя образование тромбоксана A₂ (TxA₂) — мощного индуктора агрегации тромбоцитов (АТ). Клинические исследования показали эффективность применения аспирина как для первичной, так и для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В 2002г Antithrombotic Trialists Collaboration опубликовала крупнейший мета-анализ рандомизированных, клинических исследований (РКИ), свидетельствующий о преимущест-

вах аспирина у пациентов с высоким риском развития ССО [2]. В мета-анализ были включены результаты 287 исследований, в которых принимали участие 135 тыс. пациентов с высоким риском развития ССО. Результаты этого мета-анализа свидетельствуют о том, что назначение аспирина этой категории больных позволяет снизить риск развития серьезных ССО: нефатальный ИМ, нефатальный инсульт (МИ), смерть от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на ~ 25 %. В целом среди больных ИБС риск тяжелых ССО снижался на 37 % ($p < 0,0001$). При отдельном анализе результатов 12 исследований, включивших > 5 тыс. пациентов с нестабильной стенокардией (НС), было показано, что прием аспирина сопровождается снижением риска сосудистых событий на 46 %. Наиболее значительными в данной области явились результаты исследования ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) [3], показавшего, что эффективность аспирина при ИМ сравнима по значимости с внутривенным (в/в) введением тромболитика стрептокиназы. При совместном назначении аспирина с тромболитиком эффективность терапии увеличивалась до 42 %, причем, если тромболитик вводили в течение первых 6 ч от начала ИМ, смертность снижалась на 53 %.

Клопидогрел

Сегодня стандартом лечения любого ОКС является двойная антитромбоцитарная терапия (АТТ), включающая аспирин в сочетании с еще одним антиагрегантом. Наиболее изученным и часто применяемым препаратом является клопидогрел — тиенопиридиновое производное, необратимый ингибитор связывания аденозиндифосфата (АДФ) с P2Y₁₂-рецепторами тромбоцитов.

В исследовании CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events) изучали влияние двойной АТТ клопидогрелом и аспирином у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (ОКС↓ST). В исследование рандомизировано 12562 пациента с дебютом ОКС в течение 24 ч; больным назначали клопидогрел или плацебо в добавлении к аспирину на 3-12 мес. Клопидогрел назначали в нагрузочной дозе 300 мг с последующим переходом на поддерживающую дозу 75 мг/сут. У больных, получавших клопидогрел, на 20 % уменьшалась частота достижения первичной конечной точки — комбинации сердечно-сосудистой смерти, ИМ или МИ в течение 12 мес.: 9,3 % в группе (гр.) клопидогрела по сравнению с 11,4 % в гр. плацебо ($p = 0,00009$) [4].

Результаты исследования CURE были учтены при пересмотре клинических рекомендаций по лечению ОКС↓ST 2002г. С этого времени двойную АТТ аспирин+клопидогрел стали рассматривать в качестве обязательного элемента лечения этих пациентов.

Вслед за этим, в исследовании CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation) было показано преимущество двойной АТТ аспирином 325 мг/сут. и клопидогрелом 75 мг/сут. после нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг при лечении больных, подвергнутых ЧКВ. В исследование рандомизировано 2116 пациентов; через 12 мес. частота тромботических осложнений у лиц, получавших двойную АТТ, была на 26,9 % ниже по сравнению с монотерапией аспирином [5].

Добавление клопидогрела к стандартной терапии аспирином продемонстрировало свою эффективность и при ОКС↑ST. В исследовании CLARITY-TIMI 28 (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy — Thrombolysis

In Myocardial Infarction 28) показано, что применение клопидогрела у 3491 пациента с ИМ↑ST, улучшает проходимость КА и снижает частоту ишемических осложнений [6]. К 30-м сут. в гр. клопидогрела отмечалось достоверное снижение риска сердечно-сосудистой смерти, ИМ, рецидива ишемии, требующей экстренной реваскуляризации, по сравнению с гр. плацебо на 20 % — 11,6 % vs 14,1 % ($p = 0,026$). В исследовании COMMIT-CCS-2 (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial/Second Chinese Cardiac Study) с участием 45852 пациентов с ОКС, лечившихся АСК 162 мг/сут., дополнительный прием клопидогрела 75 мг/сут. снижал относительный риск смерти, повторного ИМ и МИ во время пребывания в стационаре на 9 % — 9,3 % vs 10,1 % ($p = 0,002$) [7]. В частности, риск смерти и повторного ИМ снижался на 7 % и 13 %, соответственно, а риск МИ — на 14 % (последнее статистически незначимо). При этом клопидогрел не увеличивал частоту тяжелых кровотечений и геморрагических инсультов. Важно отметить, что исследование COMMIT выполнено на популяции больных, которые получали только медикаментозную терапию и которым не проводили ЧКВ, что позволяет применять его результаты к российской популяции, в которой, к сожалению, большинству пациентов с ОКС проводится лишь медикаментозное лечение.

В 2006г опубликованы результаты исследования ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis), в котором изучали более высокие нагрузочные дозы клопидогрела (600 и 900 мг) для больных, которым выполняли ЧКВ. Позитивные результаты этого и еще нескольких небольших клинических исследований позволили включить в европейские рекомендации возможность применения 600 мг клопидогрела при необходимости быстрого насыщения препаратом (в частности, перед ЧКВ) [8].

В 2010 г завершилось исследование OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes pilot study) 7 и были опубликованы его результаты, которые оказались несколько неожиданными. В это исследование с факториальным дизайном 2х2 были включены 25086 больных с ОКС, которым планировали инвазивное лечение. Больные были рандомизированы для терапии удвоенной дозой клопидогрела (600 мг нагрузочная доза в 1 сут., затем 150 мг/сут. в течение 6 сут., затем 75 мг/сут. ежедневно) и стандартной дозой клопидогрела (нагрузочная доза 300 мг в 1 сут., затем поддерживающая доза 75 мг/сут. ежедневно). Второе сравнение проводили между высокой (300-325 мг/сут.) и низкой (75-100 мг/сут.) дозами аспирина. Первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, ИМ и МИ в течение 30 сут.) достигнута у 4,2 % больных, получавших удвоенную дозу клопидогрела и у 4,4 % больных, получавших стандартную терапию — отношение рисков (ОР)=0,94, 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,83-1,06 ($p = 0,30$). Частота тяжелых кровотечений на фоне удвоенной дозы клопидогрела составила 2,5 %, при стандартной терапии — 2,0 % (ОР=1,24, 95 % ДИ 1,05-1,46; $p = 0,01$). Удвоение дозы аспирина не повлияло ни на показатели эффективности, ни на риск кровотечений. Авторы исследования заключают, что у больных ОКС, в отношении которых избрана ранняя инвазивная тактика лечения, не выявлено достоверных различий между удвоенной и стандартной дозами клопидогрела в отношении первичной конечной точки — сердечно-сосудистой смерти, ИМ и МИ [9].

Однако у 17263 пациентов, которым выполнены ЧКВ, удвоенная доза клопидогрела уменьшала частоту тромбозов стента — 1,6 % vs 2,3 %; ОР=0,68; 95 % ДИ 0,55–0,85 ($p=0,001$) [9]. Таким образом, рекомендация применения удвоенной нагрузочной дозы для больных, направляемых на ЧКВ, до настоящего времени остается в силе [10].

Стратегия повторной нагрузочной дозы клопидогрела у больных, уже получающих 75 мг препарата, изучена в исследовании RELOAD (Reload with clopidogrel before coronary Angioplasty in subjects treated long term with Dual antiplatelet therapy). В это открытое исследование включены 166 больных с ОКС, которые рандомизированы для назначения 300, 600 и 900 мг клопидогрела перед ЧКВ. Показано, что нагрузочная доза клопидогрела 900 мг достоверно уменьшала АТ, однако клинические результаты во всех 3 гр. достоверно не различались. Таким образом, к настоящему времени нагрузочная доза 300 мг для больных ОКС, уже принимающих клопидогрел, считается достаточной [11].

Прасугрел

В 2009г Европейское общество кардиологов (ЕОК) опубликовало пересмотр рекомендаций по лечению больных с ОКС†ST [12]. Одной из предпосылок пересмотра рекомендаций стало появление нового тииенопиридинового препарата — прасугрела. В исследовании TRITON-TIMI 38 (Trial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel — Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) были рандомизированы 13608 больных с ОКС и планирующимся ЧКВ. Больные принимали прасугрел (нагрузочная доза 60 мг и ежедневная поддерживающая доза 10 мг/сут.) или клопидогрел (нагрузочная доза 300 мг и ежедневная поддерживающая доза 75 мг/сут.) в течение 6–15 мес. Первичной конечной точкой эффективности была смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальные ИМ и МИ. Основной конечной точкой безопасности были клинически значимые тяжелые кровотечения. Первичная конечная точка эффективности была достигнута у 12,1 % больных, принимавших клопидогрел и у 9,9 % больных, получавших прасугрел — ОР прасугрел по отношению к клопидогрелу — 0,81, 95 % ДИ 0,73–0,90 ($p<0,001$). У больных, получавших прасугрел, частота ИМ была достоверно ниже — 9,7 % для клопидогрела vs 7,4 % для прасугрела ($p<0,001$), существенно реже возникали тромбоз стента — 2,4 % vs 1,1 % ($p<0,001$) и потребность в экстренной реваскуляризации — 3,7 % vs 2,5 % ($p<0,001$). Однако с точки зрения безопасности прасугрел несколько уступал клопидогрелу. Частота клинически значимых тяжелых кровотечений на фоне лечения прасугрелом составила 2,4 % vs 1,1 % в гр. клопидогрела. В гр. прасугрела была более высокой частота угрожающих жизни кровотечений — 1,4 % vs 0,9 % ($p=0,01$), включая несмертельные — 1,1 % vs 0,9 % ($p=0,23$) и смертельные кровотечения — 0,4 % vs 0,1 % ($p=0,002$) [13].

В субанализе исследования TRITON показано, что риск геморрагических осложнений повышается у лиц > 75 лет, у пациентов с низкой массой тела (МТ) < 60 кг, а также у больных, ранее перенесших МИ или транзиторную ишемическую атаку (ТИА). Соответственно у этих гр. пациентов назначения прасугрела следует избегать.

Таким образом, в исследовании TRITON-TIMI 38 было показано очевидное преимущество прасугрела перед клопидогрелом. Однако следует отметить, что

нагрузочная доза клопидогрела в гр. сравнения составляла 300 мг, тогда как в современных рекомендациях по миокардиальной реваскуляризации (2010 г) [10], указывается на необходимость назначения 600 мг клопидогрела. Возможно, что при использовании нагрузочной дозы клопидогрела 600 мг результат мог бы быть иным. В дальнейшем в небольшом исследовании PRINCIPLE-TIMI 44 (Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation — Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 Trial) было отмечено, что при использовании нагрузочной дозы клопидогрела 600 мг ингибирование АТ было ниже, чем в гр., получавшей прасугрел в нагрузочной дозе 60 мг [14]. В 2012г должно завершиться широкомасштабное исследование III фазы TRILOGY ACS (Tailored platelet Inhibition to clarify the Optimal strategy to medically manage Acute Coronary Syndromes) у больных с ОКС, использующих только медикаментозное лечение без ЧКВ, которое, возможно, позволит получить окончательную информацию о преимуществе прасугрела перед клопидогрелом в двойной АТТ ОКС [15].

Ниже представлены существующие рекомендации по АТТ ОКС ЕОК [12,16].

Аспирин 250 мг нагрузочная доза, затем 75–100 мг/сут. внутрь ежедневно всем больным

Клопидогрел 600 мг нагрузочная доза для больных, в отношении которых планируется ЧКВ, и 300 мг для больных, получающих только медикаментозное лечение, затем 75 мг/сут. внутрь ежедневно всем больным

Прасугрел 60 мг нагрузочная доза, затем 10 мг/сут. внутрь ежедневно

В Европейских клинических рекомендациях по ОКС для больных перед ЧКВ предлагается нагрузочная доза 600 мг. В исследовании OASIS 7 (сентябрь 2010 г) выявлено снижение частоты тромбоза стентов на фоне удвоенной нагрузочной дозы клопидогрела, что, однако, не сопровождалось снижением сердечно-сосудистой смертности, ИМ и МИ по сравнению с использованием стандартной нагрузочной дозы 300 мг.

В соответствии с результатами исследования TRITON, прасугрел, новый тииенопиридиновый препарат, может использоваться у больных ОКС перед ЧКВ. Назначения препарата следует избегать у пожилых больных (>75 лет), при низкой МТ < 60 кг и при наличии в анамнезе МИ или ТИА

Тикагрелор

Весьма перспективным препаратом для двойной АТТ ОКС является тикагрелор — новый обратимый блокатор рецепторов АДФ P2Y₁₂ с прямым механизмом действия. В фармакодинамических исследованиях показано, что тикагрелор приводит к более быстрому, выраженному и стойкому подавлению активности P2Y₁₂ по сравнению с клопидогрелом [17]. В исследованиях II фазы для применения у больных с ОКС была выбрана дозировка 90 мг 2 раза в сут. [18].

Ключевым исследованием, в котором сравнивали тикагрелор и клопидогрел у больных с ОКС, было исследование PLATO (Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes). В это 12-месячное исследование были рандомизированы 18624 пациентов для терапии тикагрелором

(нагрузочная доза 180 мг 2 раза в сут. с последующим приемом 90 мг 2 раза в сут.) и клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг с последующим приемом 75 мг 1 раз в сут.). В исследование включали всех пациентов с ОКС (с $\uparrow$ ST и $\downarrow$ ST), как получающих только медикаментозное лечение, так и направляемых на ЧКВ или коронарное шунтирование (КШ). Первичной конечной точкой эффективности были смерть от ССЗ, развитие ИМ или МИ [19].

Неблагоприятные клинические исходы, включенные в первичную конечную точку, в гр. тикагрелора и гр. клопидогрела в течение 12 мес. развились у 9,8 % и 11,7 % больных, соответственно — ОР=0,84, 95 % ДИ 0,77-0,92 ($p<0,001$). Смертность от всех причин (ОС) составила 4,5 % в гр. тикагрелора и 5,9 % в гр. клопидогрела — ОР=0,78, 95 % ДИ 0,69-0,89 ($p<0,001$). Также достоверно различалась частота ИМ — 5,8 % и 6,9 %, соответственно — ОР=0,84, 95 % ДИ 0,75-0,95 ($p<0,001$). Различие между гр. по эффективности применяемой терапии отмечалось уже в течение первых 30 сут. лечения и сохранялось на протяжении всего периода наблюдения. Частота развития МИ статистически значимо не различалась между гр., хотя в гр. тикагрелора по сравнению с гр. клопидогрела отмечалась тенденция к увеличению частоты развития геморрагических МИ, которая достигала 0,2 % и 0,1 %, соответственно ($p=0,10$).

Гр. тикагрелора и гр. клопидогрела статистически значимо не различались по частоте развития тяжелых кровотечений, которые зарегистрированы у 11,6 % и 11,2 % больных, соответственно ($p=0,43$). Отсутствовали статистически значимые различия по частоте развития тяжелых кровотечений, соответствующих критериям TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction), которые в гр. тикагрелора и гр. клопидогрела отмечались у 7,9 % и 7,7 % больных, соответственно ($p=0,57$), а также по частоте развития смертельных или угрожающих жизни кровотечений, которые в каждой гр. отмечались у 5,8 % больных ($p=0,70$) [19].

В дальнейшем опубликовано несколько субанализов исследования PLATO. Анализ в подгруппе больных, в отношении которых была избрана инвазивная стратегия лечения (ЧКВ или КШ) ($n=13408$), продемонстрировал, что уменьшение частоты достижения первичной конечной точки — ОР=0,84, 95 % ДИ 0,75-0,94 ($p=0,025$), ОС — ОР=0,81, 95 % ДИ 0,68-0,95 ($p=0,0103$) и частота тромбоза стентов — ОР=0,73, 95 % ДИ 0,59-0,92 ($p=0,0068$) на фоне терапии тикагрелором не отличались от общей когорты больных исследования PLATO; при этом частота тяжелых кровотечений также не увеличивалась — ОР=0,99, 95 % ДИ 0,89-1,10 ($p=0,88$). Таким образом, эффективность и безопасность тикагрелора сохраняются у больных с ОКС, в отношении которых избрана инвазивная стратегия лечения [20].

Равно успешной оказалась терапия тикагрелором у больных, получавших только медикаментозное лечение ОКС. Частота первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, МИ) составила в 12,0 % гр. тикагрелора и 14,3 % в гр. клопидогрела — ОР=0,85, 95 % ДИ 0,73-1,00 ($p=0,045$). В гр. тикагрелора достоверно ниже были показатели ОС и сердечно-сосудистой смер-

ности — 6,1 % и 5,5 % vs 8,2 % и 7,2 % в гр. клопидогрела ($p<0,05$ для обоих сравнений). Частота тяжелых кровотечений в подгруппе, получавших тикагрелор, была достоверно выше — 11,9 % vs 10,3 %; ОР=1,17; 95 % ДИ 0,98-1,39 ($p=0,079$) [21].

Немало публикаций последних лет посвящено проблеме резистентности к АТП и, прежде всего, к клопидогрелу. Показано, что одним из прогностических факторов, генетически обуславливающих резистентность, является полиморфизм гена CYP2C19 [22, 23]. Еще один субанализ исследования PLATO представляет собой фармакогенетическое исследование эффективности тикагрелора в зависимости от полиморфизма генов CYP2C19 и ABCB1. Показано, что тикагрелор сохранял свою эффективность во всех подгруппах независимо наличия нефункционирующей аллели CYP2C19 (*2, *3, *4, *5, *6, *7 и *8). Частота наступления первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, МИ) у пациентов с какой-либо нефункционирующей аллелью CYP2C19 в гр. тикагрелора составляла 8,6 % vs 11,2 % в гр. клопидогрела — ОР=0,77, 95 % ДИ 0,60-0,99 ($p=0,038$). Для генотипа ABCB1 частота событий, составляющих первичную конечную точку, в гр. тикагрелора (8,8 %) также была достоверно ниже по сравнению с гр. клопидогрела (11,9 %) — ОР=0,71, 95 % ДИ 0,55-0,92 ($p=0,0104$). Авторы резюмируют, что применение тикагрелора у больных ОКС избавляет от необходимости выполнения генетических тестов для определения потенциальной чувствительности пациента к двойной АТТ [24].

На основании результатов исследования PLATO тикагрелор был включен в качестве ААТ для больных с ОКС (с $\uparrow$ и без $\downarrow$ ST) в европейские рекомендации по миокардиальной реваскуляризации (2010 г) с уровнем доказательности I B [10].

Кангрелор

С 2003г проводятся исследования препарата кангрелор — в/в ингибитора P2Y₁₂ с коротким периодом полувыведения, который был разработан для того, чтобы обеспечить возможность быстрого прекращения антиагрегантного эффекта у больных с ОКС, нуждающихся в КШ. Однако в исследованиях CHAMPION-PLATFORM (Cangrelor versus Standard Therapy to Achieve Optimal Management of Platelet Inhibition) и CHAMPION-PCI (A Clinical Trial Comparing Cangrelor to Clopidogrel in Subjects who Require Percutaneous Coronary Intervention) кангрелор не продемонстрировал существенного преимущества ни перед плацебо, ни перед клопидогрелом, в связи с чем, исследования были досрочно прекращены [25].

Таким образом, антиагрегантная терапия больных ИБС, а в особенности ОКС, является одним из наиболее активно развивающихся направлений фармакотерапии в кардиологии. Большое внимание уделяется механизмам резистентности к АТП, методам их определения и способам преодоления. Продолжается изучение новых препаратов и схем их назначения, обеспечивающих максимальную эффективность при сохранении приемлемой безопасности.

Литература

1. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina) 2002.
2. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention

- of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
3. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 332: 349-60.
 4. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. The CURE Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
 5. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT for the CREDO Investigators. Early and Sustained Dual Oral Antiplatelet Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002; 288: 2411-20.
 6. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al, the CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1179-89.
 7. COMMIT collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1607-21.
 8. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, et al. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *JACC* 2006; 48: 931-8.
 9. The CURRENT-OASIS 7 Investigators Dose Comparisons of Clopidogrel and Aspirin in Acute Coronary Syndromes *N Engl J Med* 2010; 363: 930-42.
 10. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010; 31(20): 2501-55.
 11. Collet J-P, Silvain J, Landivier A, et al. Dose effect of clopidogrel reloading in patients already on 75-mg maintenance dose: the Reload with clopidogrel before coronary Angioplasty in subjects treated long term with Dual antiplatelet therapy (RELOAD) study *Circulation* 2008; 118: 1225-33.
 12. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598-660.
 13. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. for the TRITON-TIMI 38 investigators. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 723-31.
 14. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, et al. **Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel** in patients with planned percutaneous coronary intervention. The Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 Trial. *Circulation* 2007; 116: 2923-32.
 15. Chin CT, Roe MT, Fox KA, et al. TRILOGY ACS Steering Committee. Study design and rationale of a comparison of prasugrel and clopidogrel in medically managed patients with unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction: the TaRgeted platelet Inhibition to cLarify the Optimal strateGy to medically manage Acute Coronary Syndromes (TRILOGY ACS) trial. *Am Heart J* 2010; 160(1): 16-22.e1.
 16. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29: 2909-45.
 17. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y12 antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J* 2006; 27: 1038-47.
 18. Cannon CP, Husted S, Harrington RA, et al. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 trial. *JACC* 2007; 50: 1844-51.
 19. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045-57.
 20. Cannon CP, Harrington RA, James S. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010; 375: 283-93.
 21. James S, Roe M, Cannon CP. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for a non-invasive management in the PLATO trial. Presented at the European Society of Cardiology, Stockholm, 2010.
 22. Farid NA, Payne CD, Small DS, et al. Cytochrome P450 3A inhibition by ketoconazole affects prasugrel and clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics differently. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 735-41.
 23. Hulot JS, Bura A, Villard E, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood* 2006; 108: 2244-7.
 24. Wallentin L, James S, Storey RF, et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *The Lancet*, Early Online Publication, 29 August 2010.
 25. Kastrati A, Ndrepepa G. Cangrelor — A Champion Lost in Translation? *N Engl J Med* 2009; 361: 2382-4.

Поступила 27/10-2010

Антигипертензивная эффективность монотерапии олмесартаном медоксомилом в сравнении с комбинированной терапией другими блокаторами рецепторов к ангиотензину II и гидрохлортиазидом*

М. Грейтхаус

Allegheny General Hospital, West Penn Allegheny Health System, Питтсбург, США

A review of olmesartan medoxomil monotherapy: antihypertensive efficacy similar to that of other angiotensin II receptor blocker/hydrochlorothiazide combinations?*

М. Greathouse

Allegheny General Hospital, West Penn Allegheny Health System, Pittsburgh, PA

Блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА) применяются в США, начиная с 1995г. Эти препараты продемонстрировали антигипертензивную эффективность, по меньшей мере, не уступающую таковой для других классов антигипертензивных лекарственных средств (АГП). Согласно результатам недавно выполненных крупных рандомизированных, контролируемых, клинических исследований, БРА обладают кардио, вазо- и нефропротективными свойствами, не зависящими от их влияния на уровни системного артериального давления (АД). Эти качества позволяют рассматривать БРА как препараты первой линии, особенно у больных высокого риска. Тем не менее, так же как и для иных классов АГП, монотерапия «старыми» БРА (лозартан калия, валсартан и ирбесартан) не способна обеспечить адекватное снижение АД и достижение целевых уровней АД у значительной доли пациентов с гипертензией (АГ). Для потенцирования антигипертензивного эффекта БРА эти препараты зачастую назначают совместно с диуретиком гидрохлортиазидом (Гхт). В ряде исследований, непосредственно сравнивавших эффекты терапии отдельными БРА, были продемонстрированы различия этих препаратов по их антигипертензивному действию. В частности, в недавно выполненном, проспективном, рандомизированном исследовании терапия новым БРА олмесартаном медоксомилом напрямую сравнивалась с лечением лозартаном калием, ирбесартаном и валсартаном. Было показано, что олмесартан медоксомил вызывал достоверно более выраженное снижение диастолического АД (ДАД) (основная конечная точка), по сравнению с тремя другими БРА. Было продемонстрировано, что абсолютное снижение ДАД на фоне монотерапии олмесартаном медоксомилом сопоставимо с таковым при комбинированной терапии другими БРА и Гхт. Эти результаты могут иметь важное клиническое значение при выборе оптимальной антигипертензивной терапии (АГТ) первой линии.

Angiotensin II receptor blockers (ARBs) have been available in the United States since 1995. These agents have demonstrated antihypertensive efficacy at least similar to that of agents from other antihypertensive classes. Recent large-scale, randomized, controlled clinical trials have demonstrated that ARBs offer cardiovascular and renal protective benefits independent of their effects on systemic blood pressure (BP), which make them valuable as first-line antihypertensive agents, especially in high-risk patients. However, as is the case with other antihypertensive classes, monotherapy with the first available ARBs (losartan potassium, valsartan, and irbesartan) may not provide sufficient BP reduction to achieve currently recommended BP goals in many patients. The diuretic hydrochlorothiazide is frequently added to enhance the ability of ARBs to lower BP. Several head-to-head comparison studies have shown differences in antihypertensive efficacy among the available ARBs. The newest ARB, olmesartan medoxomil, was recently compared with losartan potassium, irbesartan, and valsartan in a prospective, head-to-head, randomized trial. In this study, olmesartan medoxomil demonstrated a significantly greater reduction in diastolic BP, the primary end point, compared with the other three ARBs. Further, a review of the absolute reductions in diastolic BP achieved with olmesartan medoxomil monotherapy appears comparable to that of previously available ARBs when they are used in combination with hydrochlorothiazide. These comparisons may have important clinical implications regarding the optimal choice of first-line antihypertensive therapy.

[*Адаптированный перевод из журнала *CHF* 2002;8:313-320].

Согласно данным Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; JNC VI [1], целевые уровни артериального давления (АД) у пациентов с АГ составляют <140/90 мм рт.ст. (<130/85 мм рт.ст. у больных высокого риска, например, при сочетании АГ с сахарным диабетом (СД) или патологией почек). В других клинических руководствах рекомендуются более низкие целевые значения АД для пациентов высокого риска [2,3]. Тем не менее, известно, что у американских больных АГ частота адекватного контроля АД не превышает 25 %, даже по наименее строгим критериям <140/90 мм рт.ст. [1,4-6].

У ~ 50 % больных АГ не удается достичь целевых уровней АД на фоне монотерапии, независимо от класса назначаемых АГП [7]. Во множестве крупных, клинических исследований было убедительно продемонстрировано, что большинству пациентов с АГ для достижения рекомендуемых целевых значений АД требуется применение ≥ 2 АГП [3]. В то же время, при терапии несколькими АГП повышаются стоимость лечения и риск побочных эффектов (ПЭ) и нежелательных лекарственных взаимодействий. Эти факторы, в свою очередь, могут ухудшать приверженность терапии и снижать эффективность лечения [8]. Известно, что долгосрочная приверженность терапии улучшается при эффективности и хорошей переносимости первого назначенного АГП [9]. Таким образом, АГП первой линии должны сочетать максимальное антигипертензивное действие с оптимальной переносимостью.

БРА продемонстрировали антигипертензивную эффективность, по меньшей мере, не уступающую таковой для других классов АГП [10-13]. Согласно результатам рандомизированных, контролируемых, клинических исследований БРА обладают отличным профилем переносимости, сходным с профилем переносимости плацебо [14]. БРА снижают АД за счет селективной блокады активности ангиотензина II (АТ II) на уровне ангиотензиновых рецепторов 1-го типа. Подавление активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при терапии БРА не зависит от синтеза АТ II [15].

Ранее было показано, что благоприятные клинические эффекты подавления активности РААС при лечении ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) не зависят от снижения АД [1,3,16,17]. БРА также обладают выраженными кардио-, вазо- и нефропротективными свойствами, не зависящими от их влияния на уровни системного АД [18-22]. Высокая эффективность, безопасность и хорошая переносимость БРА, наряду с их протективным действием в отношении органов-мишеней, позволяют рассматривать эти препараты в качестве АГП первой линии, особенно у больных высокого риска [18-23].

Таким образом, терапия БРА, представителями наиболее молодого класса АГП, способна увеличить частоту контроля АД, благодаря высокой эффективности и хорошей переносимости. Тем не менее, так же как и для иных классов АГП, монотерапия “старыми” БРА зачастую не способна обеспечить адекватное снижение АД и достижение целевых уровней АД у большинства пациентов с АГ [24-28]. Кроме того, дозозависимость снижения АД при приеме “старых” БРА является ограниченной; иными словами, увеличение дозы этих препаратов не сопровождается достоверным повышением антигипертензивной эффективности. Было показано, что добавление диуретика Гхт к терапии БРА усиливает антигипертензивное действие БРА [24,26,27,29]. Однако вплоть до настоя-

щего времени отсутствовал БРА, который бы при назначении большинству пациентов с АГ обладал адекватной антигипертензивной эффективностью. В ряде исследований, непосредственно сравнивавших эффекты терапии отдельными БРА, были продемонстрированы различия этих препаратов по их антигипертензивному действию [30-32]. В настоящем обзоре обобщаются данные об антигипертензивных свойствах нового БРА олмесартана медоксомила, а также сравнивается эффективность олмесартана медоксомила и других БРА при назначении этих препаратов как в виде монотерапии, так и в сочетании с Гхт.

Антигипертензивная эффективность олмесартана медоксомила

Антигипертензивная эффективность олмесартана медоксомила была оценена на основании обобщенных данных 7 плацебо-контролируемых, клинических исследований [33] и 2 клинических испытаний, напрямую сравнивающих олмесартан медоксомил с другими БРА [34,35].

В 7 многоцентровых, рандомизированных, плацебо-контролируемых, двойных слепых, клинических исследованиях, выполненных в США (3 клинических центра) и Европе (4 клинических центра), оценивалась антигипертензивная эффективность олмесартана медоксомила [33]. Обобщенный анализ результатов этих исследований был возможен благодаря их сопоставимости по дизайну, критериям включения и исключения, методам сбора данных и конечным точкам. В целом, в эти исследования вошли 2693 пациента с уровнями измеренного в положении сидя диастолического АД (сДАД) ≥ 100 мм рт.ст. и ≤ 115 мм рт.ст. Участников рандомизировали в отношении приема плацебо ($n=548$) либо терапии олмесартаном медоксомилом в дозе 2,5-80 мг/сут. ($n=2145$). Основной конечной точкой было среднее снижение исходного уровня сДАД. Дополнительной конечной точкой являлось среднее снижение исходного уровня измеренного в положении сидя систолического АД (сСАД).

Для всех изученных доз олмесартана медоксомила была продемонстрирована выраженная дозозависимая эффективность и хорошая переносимость, сопоставимая с переносимостью плацебо. Олмесартан медоксомил обладал достоверно более выраженным антигипертензивным действием в отношении сДАД и сСАД, чем плацебо (для сДАД и сСАД $p<0,001$ при сравнении всех доз препарата с плацебо) (Рисунок 1). Среднее снижение сДАД и сСАД составляло 12,2 и 15,1 мм рт.ст., соответственно, для рекомендуемой стартовой дозы олмесартана медоксомила 20 мг/сут. Для максимальной рекомендуемой дозы 40 мг/сут. эти показатели составляли 13,1 и 17,6 мм рт.ст., соответственно (данные в архиве компании Sankyo).

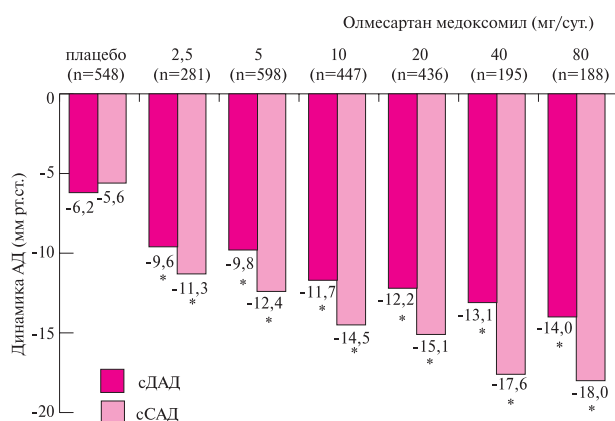
В настоящий анализ также вошли результаты 2 клинических исследований, напрямую сравнивавших олмесартан медоксомил с другими БРА. В одном рандомизированном, двойном слепом исследовании продолжительностью 24 нед. сравнивалась антигипертензивная эффективность олмесартана медоксомила и лозартана калия у 316 пациентов с мягкой и умеренной АГ (среднее сДАД 95-114 мм рт.ст.) [34]. Больные рандомизировались в отношении приема олмесартана медоксомила ($n=160$; 10 мг один раз в сут.) либо лозартана калия ($n=156$; 50 мг один раз в сут.). При отсутствии реакции на терапию (среднее сДАД ≥ 90 мм рт.ст. и/или снижение исходного сДАД на < 10 мм рт.ст., дозировка препаратов увеличивалась на 4 нед., до 20 мг/сут. для олмесартана медоксомила

и 100 мг/сут. для лозартана калия. При отсутствии реакции на 12 нед., дозы препаратов увеличивались у больных, получавших начальные дозы олармексартана медоксомила или лозартана калия. Пациентам, у которых дозы препаратов были увеличены, на 4 нед. к лечению добавлялся Гхт (12,5 мг/сут.). При отсутствии реакции на терапию на 16 и 20 нед. дозы препаратов увеличивались у пациентов, получавших начальные дозы БРА. У лиц, уже принимающих олармексартан медоксомил или лозартан калия в более высоких дозах, к лечению добавляли Гхт (12,5 мг/сут.). Наконец, у больных, уже получающих высокие дозы БРА в сочетании с Гхт в дозе 12,5 мг/сут., доза последнего титровалась до 25 мг/сут.

На 12 нед. отмечалось достоверно более выраженное снижение уровней сДАД при монотерапии олармексартаном медоксомилом, по сравнению с приемом лозартана калия -10,6 vs 8,5 мм рт.ст., соответственно; 95 % доверительный интервал (ДИ) -3,6; -0,6). Аналогичные различия между группами олармексартана медоксомила и лозартана калия наблюдались и для снижения сСАД (14,9 vs 11,6 мм рт.ст.; 95 % ДИ -6,0; -0,6) [12]. На 4 нед. доля лиц, не отвечавших на терапию и требовавших увеличения доз препаратов, была ниже в группе олармексартана медоксомила (41,8 %), чем в группе лозартана калия (63,2 %) (данные в архиве компании Sankyo) (рисунок 2).

Второе сравнительное исследование, вошедшее в настоящий анализ, представляло собой рандомизированное, двойное слепое, клиническое испытание в параллельных группах [25]. В этом исследовании, выполненном на базе 68 клинических центров США, сравнивалась антигипертензивная эффективность рекомендуемых начальных доз четырех БРА — олармексартана медоксомила, лозартана калия, валсартана и ирбесартана. В целом, 588 пациентов с мягкой и умеренной АГ (сДАД 100–115 мм рт.ст. и дневное амбулаторное ДАД 90–119 мм рт.ст.) были рандомизированы в отношении 8-недельного приема олармексартана медоксомила (20 мг/сут.; n=145), лозартана калия (50 мг/сут.; n=146), валсартана (80 мг/сут.; n=142) или ирбесартана (150 мг/сут.; n=145). Уровни сДАД и сСАД измерялись на 2, 4 и 8 нед.; амбулаторное мониторирование АД выполняли исходно и на 8 нед. Основной конечной точкой было среднее снижение исходного уровня сДАД на 8 нед. Дополнительными конечными точками являлись среднее снижение исходного уровня сСАД на 8 нед., а также среднее снижение исходных показателей ДАД и САД при суточном амбулаторном мониторировании давления (СМАД).

Как и ожидали, каждый БРА достоверно снижал исходные уровни сДАД и сСАД ($p<0,001$ для всех четырех групп). Тем не менее, олармексартан медоксомил продемонстрировал достоверно большее снижение сДАД, чем каждый из трех остальных БРА. На 8 нед. терапии среднее снижение сДАД составляло 11,5 мм рт.ст. в группе олармексартана медоксомила; 8,2 мм рт.ст. в группе лозартана калия ($p<0,001$ по сравнению с олармексартаном медоксомилом); 7,9 мм рт.ст. в группе валсартана ($p<0,001$) и 9,9 мм рт.ст. в группе ирбесартана ($p=0,04$) (рисунок 3). Несмотря на то, что статистическая сила исследования была недостаточной для оценки статистически значимых различий в отношении динамики сСАД, следует отметить, что в группе олармексартана медоксомила абсолютное снижение сСАД превышало данные показатели в группах лозартана калия, валсартана и ирбесартана — 11,3, 9,5, 8,4 и 11,0 мм рт.ст., соответственно.



Примечание: Представлены данные обобщенного анализа результатов семи плацебо-контролируемых клинических исследований. В зависимости от исследования, время от начала терапии до оценки динамики уровней артериального давления (АД) варьировало от 6 до 12 нед. * $p<0,001$ для сравнения с плацебо. Адаптировано из Am J Cardiol 2001;87(suppl):37C-43C [33].

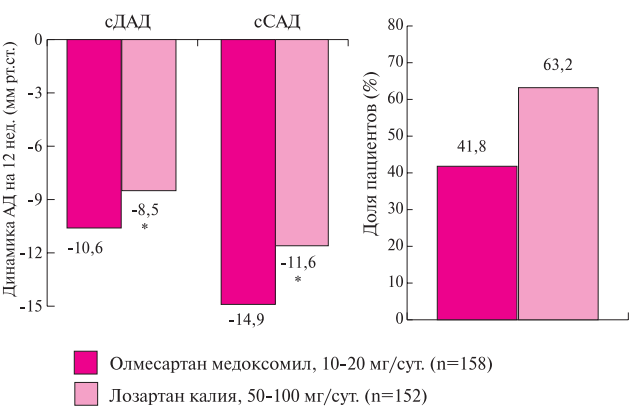
Рис. 1 Динамика исходных средних уровней, измеренных в положении сидя, остаточных сДАД и сСАД у пациентов с АГ на фоне приема плацебо либо одной из шести изучаемых доз олармексартана медоксомила.

Снижение исходных уровней среднесуточного амбулаторного ДАД и САД на фоне монотерапии олармексартаном медоксомилом достигало 8,5 и 12,5 мм рт.ст., соответственно, что достоверно превышало аналогичные показатели в группах лозартана калия — 6,2 и 9,0 мм рт.ст., соответственно ($p<0,05$) и валсартана — 5,6 и 8,1 мм рт.ст., соответственно ($p<0,05$), а также было недостоверно выше, чем в группе ирбесартана — 7,4 и 11,3 мм рт.ст., соответственно.

Согласно результатам обобщенного анализа данных этих 9 исследований, терапия начальными и максимальными рекомендуемыми дозами олармексартана медоксомила ассоциируется со снижением ДАД и САД не менее чем на 10 мм рт.ст. В этих исследованиях также была продемонстрирована достоверно более выраженная антигипертензивная эффективность олармексартана медоксомила по сравнению с тремя другими БРА. На основании полученных данных, было решено сравнить антигипертензивную эффективность монотерапии новым БРА олармексартаном медоксомилом, монотерапии другими БРА, а также комбинированной терапии другими БРА и Гхт. Результаты подобного сравнения могут облегчить клиницистам выбор оптимального АГП первого ряда, сочетающего эффективность и безопасность и, тем самым, улучшающего долгосрочную приверженность терапии.

Антигипертензивная эффективность четырех ведущих БРА

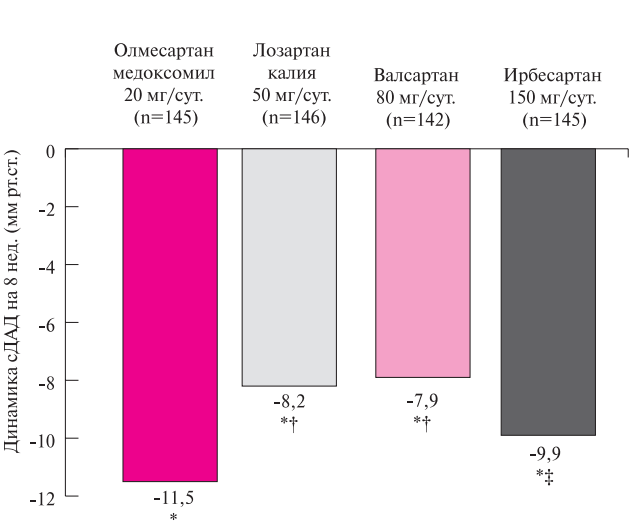
Антигипертензивная эффективность кандесартана циклосетила, ирбесартана, лозартана калия и валсартана была оценена в мета-анализе 43 рандомизированных, контролируемых, клинических испытаний, в который вошли данные 11281 пациента [29]. Включенные исследования отбирались с использованием электронных баз данных MEDLINE и Current Contents, на основе информации, опубликованной до октября 1998г. Все отобранные клинические испытания прошли экспертную оценку, были рандомизированными, контролируемыми,



Примечание: * $p<0,05$ для сравнения с олмесартаном медоксомилом.

Рис. 2 (Слева). Динамика исходных уровней, измеренных в положении сидя, сДАД и сСАД на 12 нед. терапии олмесартаном медоксомилом либо лозартаном калия, после титрования начальных доз 10 и 50 мг/сут. до 20 и 100 мг/сут., соответственно. (Справа). Доля пациентов, которым на 4 нед. потребовалось титрование доз олмесартана медоксомила (до 20 мг/сут.) либо лозартана калия (до 100 мг/сут.), в связи с отсутствием реакции на терапию (среднее сДАД ≥ 90 мм рт. ст. и/или снижение исходного сДАД менее чем на 10 мм рт.ст.) [34].

двойными слепыми, проспективными исследованиями, в которых эффективность вышеупомянутых четырех БРА сравнивалась с плацебо, другими БРА, либо иными классами АГП. Изучалась эффективность монотерапии БРА, а также комбинированной терапии БРА + Гхт. У участников была мягкая или умеренная эссенциальной АГ (ДАД 95-115 мм рт.ст.), без сопутствующих заболеваний, и по своим демографическим характеристикам участники были сопоставимыми с общей популяцией пациентов с АГ. Во всех исследованиях, продолжавших-



Примечание: * $p<0,001$ для сравнения с плацебо; † $p<0,001$ для сравнения с олмесартаном медоксомилом; ‡ $p=0,04$ для сравнения с олмесартаном медоксомилом. Адаптировано из *J Clin Hypertens* 2001;3:283-291 [25].

Рис. 3 Динамика исходных уровней измеренного в положении сидя сДАД на 8 нед. терапии олмесартаном медоксомилом, лозартаном калия, валсартаном либо ирбесартаном.

ся 8-12 нед., измерялись офисные уровни АД с помощью сфигмоманометра. При обобщенном анализе данных учитывалось число участников каждого из исследований. На фоне приема начальных доз четырех БРА средневзвешенное снижение уровней остаточного ДАД и САД, без поправки на эффект плацебо, достигало 8,5 и 10,8 мм рт. ст., соответственно. Степень снижения АД была сопоставимой для всех изученных БРА, составляя 8,2-8,9 мм рт.ст. для ДАД и 10,4-11,8 мм рт.ст. для САД. По мере титрования

Таблица 1

Снижение АД на фоне приема рекомендуемых начальных доз и титрования доз при монотерапии кандесартаном цилексетилом, ирбесартаном, лозартаном калия, валсартаном и олмесартаном медоксомилом

	Снижение ДАД (мм рт.ст.)	Снижение САД (мм рт.ст.)
<i>Рекомендуемые начальные дозы</i>		
Кандесартан цилексетил, 8 мг/сут.*	8,9	11,8
Ирбесартан, 150 мг/сут.*	8,7	11,2
Лозартан калия, 50 мг/сут.*	8,2	10,4
Валсартан, 80 мг/сут.*	8,8	10,9
В среднем для четырех БРА*	8,5	10,8
Олмесартан медоксомил, 20 мг/сут.†	12,2	15,1
<i>Титрование доз при монотерапии</i>		
Кандесартан цилексетил, 8-16 мг/сут.*	9,5	14,7
Ирбесартан, 150-300 мг/сут.*	10,4	13,8
Лозартан калия, 50-100 мг/сут.*	10,0	13,1
Валсартан, 80-160 мг/сут.*	9,6	12,4
В среднем для четырех БРА*	9,9	13,3
Олмесартан медоксомил, 40 мг/сут.†	13,1	17,6

Примечание: *данные мета-анализа 43 опубликованных рандомизированных, контролируемых клинических исследований с общим числом участников 11281. Адаптировано с разрешением из *Am J Hypertens* 2000;13:418-426 [29].
† Данные 7 плацебо-контролируемых, клинических исследований с общим числом участников 2693 [33]. (Данные в архиве компании Sankyo).

дозы при монотерапии БРА наблюдалось более выраженное снижение уровней ДАД и САД — средневзвешенные показатели 9,9 и 13,3 мм рт.ст., соответственно. В таблице 1 представлены величины снижения ДАД и САД на фоне приема рекомендуемых начальных доз и титрования доз при монотерапии кандесартаном циклосетил, ирбесартаном, лозартаном калия, валсартаном и олмесартаном медоксомилом.

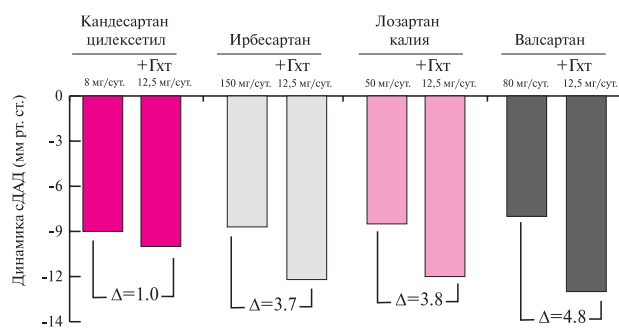
Эффективность комбинированной терапии БРА и Гхт была оценена Conlin PR, et al. [29]. У 2274 пациентов прием БРА в сочетании с Гхт в дозе 12,5 мг/сут. приводил к выраженному снижению сДАД — средневзвешенная величина 11,9 мм рт.ст. (таблица 2). Добавление Гхт к стартовой дозе БРА (рисунок 4) позволяло добиться более выраженного снижения ДАД — дополнительное средневзвешенное снижение сДАД на 3,4 мм рт.ст., по сравнению с монотерапией начальной дозой БРА. При монотерапии более высокими дозами БРА величина этого дополнительного снижения ДАД достигала лишь 1,4 мм рт.ст. Комбинированная терапия БРА и Гхт также приводила к более выраженному снижению САД, в среднем на 17,3 мм рт.ст. — дополнительное средневзвешенное снижение сСАД на 6,5 мм рт.ст., по сравнению с монотерапией БРА в начальной дозе. Величина дополнительного снижения сСАД на фоне монотерапии более высокими дозами БРА составляла лишь 2,5 мм рт.ст. (таблица 2).

Во второй обобщенный анализ данных [35] вошли опубликованные результаты 51 рандомизированного, двойного слепого, контролируемого, клинического исследования, с общим числом участников > 12 тыс. В этот анализ были дополнительно включены результаты 2 новых БРА, телмисартана и эпросартана. В соответствии с результатами первого мета-анализа, было продемонстрировано, что средневзвешенные величины снижения ДАД при монотерапии каждым из изученных БРА, как правило, не превышают 10 мм рт.ст.

В 7 плацебо-контролируемых, клинических исследованиях олмесартан медоксомил средневзвешенное снижение сДАД и сСАД достигало 12,2 и 15,1 мм рт.ст., соответственно, при монотерапии рекомендуемой начальной дозой препарата, и 13,1 и 17,6 мм рт.ст., соответственно, при увеличении дозы до максимальной рекомендуемой. Таким образом, степень снижения АД на фоне монотерапии олмесартаном медоксомилом не уступала таковой при комбинированной терапии любым из четырех вышеупомянутых БРА и Гхт (рисунок 5).

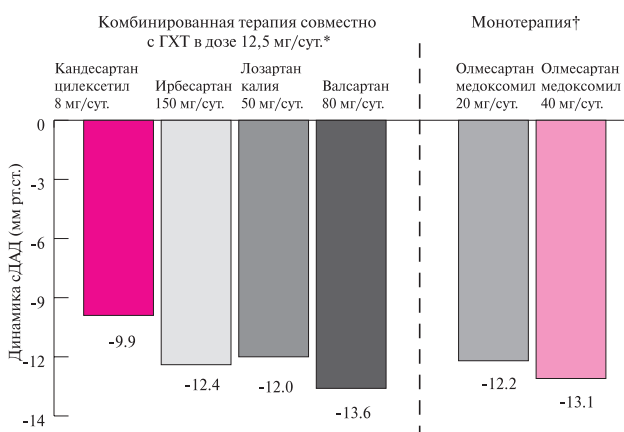
Обсуждение

Терапия олмесартаном медоксомилом как в начальной (20 мг/сут.), так и в максимальной (40 мг/сут.) рекомендуемых дозах, сопровождается снижением уровней сДАД и сСАД не менее чем на 10 мм рт.ст. Это подтверждается результатами не только обобщенного анализа результатов 7 плацебо-контролируемых, клинических испытаний [33], но и исследований, напрямую сравнивавших олмесартан с другими БРА [25,34]. Следует отметить, что в одном из этих исследований стартовая доза олмесартана медоксомила составляла 10 мг/сут., 50 % от рекомендуемой. У лиц, принимавших олмесартан медоксомил в рекомендуемой начальной дозе 20 мг/сут., исходные уровни ДАД и САД снижались на ~ 12 и 15 мм рт.ст., соответственно, что превышает аналогичные показатели для других БРА. По данным двух



Примечание: представлены данные мета-анализа 43 опубликованных рандомизированных, контролируемых клинических исследований с общим числом участников 11281. Для монотерапии стартовыми дозами БРА абсолютные значения средневзвешенного снижения сДАД составляли 8,2-8,9 мм рт.ст.; для комбинированной терапии БРА и Гхт в дозе 12,5 мг/сут. эти показатели достигали 9,9-13,6 мм рт.ст. [29].

Рис. 4 Среднее снижение измеренного в положении сидя сДАД при добавлении Гхт в дозе 12,5 мг/сут. к монотерапии четырьмя различными БРА.



Примечание: *данные мета-анализа 43 опубликованных рандомизированных, контролируемых, клинических исследований с общим числом участников 11281. Для комбинированной терапии Гхт и БРА кандесартаном циклосетил, ирбесартаном, лозартаном калия либо валсартаном абсолютные значения средневзвешенного снижения сДАД составляли 9,9-13,6 мм рт.ст. [29]. †Данные семи рандомизированных, плацебо-контролируемых, клинических исследований с общим числом участников 2693. Для монотерапии олмесартаном медоксомилом в рекомендуемых начальной и максимальной дозах (20 и 40 мг/сут., соответственно), средневзвешенное снижение сДАД достигало 12,2 и 13,1 мм рт.ст., соответственно [33].

Рис. 5 Среднее снижение измеренного в положении сидя сДАД при добавлении Гхт в дозе 12,5 мг/сут. к монотерапии четырьмя различными БРА, а также при монотерапии олмесартаном медоксомилом.

упомянутых выше мета-анализов [29,35], терапия начальными дозами других БРА приводила к снижению ДАД, не превышавшему 10 мм рт.ст. Данные результаты были подтверждены в исследованиях, непосредственно сравнивавших олмесартан медоксомил с другими БРА [25,34]. Было показано, что олмесартан медоксомил обладает достоверно более выраженной антигипертензивной эффективностью, чем лозартан калия, валсартан и ирбесартан.

Таблица 2

Снижение АД при комбинированной терапии БРА и Гхт

Комбинированная терапия	n	Средневзвешенное снижение АД	
		ДАД (мм рт. ст.)	САД (мм рт. ст.)
Лозартан калия/Гхт 50/12,5 мг/сут.	1605	12,0	16,5
Валсартан/Гхт 80/12,5 мг/сут.	190	13,6	19,7
Ирбесартан/Гхт 150/12,5 мг/сут.	181	12,4	16,1
Кандесартан цилексетил/Гхт 8/12,5 мг/сут.	298	9,9	20,6
В среднем для каждого из четырех БРА/Гхт 12,5 мг/сут.	2274	11,9	17,3

Примечание: данные мета-анализа 43 опубликованных рандомизированных, контролируемых клинических исследований с общим числом участников 11281. Адаптировано из *Am J Hypertens* 2000;13:418-426 [29].

Согласно результатам мета-анализа [29] средневзвешенное снижение ДАД и САД при монотерапии такими БРА, как кандесартан цилексетил, ирбесартан, лозартан калия и валсартан, составляло 8,5 и 10,8 мм рт.ст., соответственно. Это подтверждает ранее полученные данные о том, что при терапии вышеперечисленными БРА снижение ДАД, как правило, не превышает 10 мм рт.ст. Как показали результаты обобщенного анализа результатов [33], терапия сопоставимыми дозами олмесартана медоксомила, по сравнению с приемом других БРА, сопровождается дополнительным снижением ДАД на несколько мм рт.ст.

В обзоре также была отмечена слабая дозозависимость антигипертензивного действия для всех четырех изученных БРА [29]. При комбинированной терапии БРА и Гхт средневзвешенное снижение ДАД и САД составляло 11,9 и 17,3 мм рт. ст., соответственно. Таким образом, дополнительное снижение ДАД при добавлении Гхт к лечению кандесартаном цилексетилом, ирбесартаном, лозартаном калия или валсартаном (≤ 4 мм рт. ст.) было сопоставимо со снижением ДАД на фоне терапии олмесартаном медоксомилом, как по данным исследований, которые непосредственно сравнивали олмесартан медоксомил с другими БРА (2-4 мм рт.ст.) [25,34], так и по результатам обобщенного анализа эффективности монотерапии олмесартаном медоксомилом [33] или иными БРА [29,35] (3-4 мм рт.ст.). Подобные непрямые сравнения позволяют предположить, что антигипертензивная эффективность монотерапии олмесартаном медоксомилом не уступает таковой при комбинированной терапии Гхт в дозе 12,5 мг/сут. и каждым из четырех БРА, вошедших в мета-анализ.

Несмотря на то, что в настоящем обзоре не ставилось цели расширения результатов ранее выполненного мета-анализа терапии БРА [29] за счет включения нового препарата олмесартана медоксомила, полученные данные позволяют расширить представления о месте олмесартана медоксомила в арсенале АГТ и сравнить его эффективность с эффективностью “старых” БРА. Следует отметить, что в двух исследованиях, напрямую сравнивавших олмесартан медоксомил с другими БРА, величина снижения ДАД при лечении олмесартаном медоксомилом на 2-4 мм рт.ст. превышала таковую на фоне приема других БРА [25,34]. Эти данные согласуются с результатами 7 плацебо-контролируемых, клинических исследований, в которых прием олмесартана медоксомила сравнивался с монотерапией кандесартаном цилексетилом, ирбесартаном, лозартаном калием или валсартаном [29-33] (таблица 1). Полученные результаты косвенно свидетельствуют о том, что антигипертензивная эффективность монотерапии олмесартаном медоксомилом не уступает таковой при комбинированной терапии “старыми” БРА и Гхт

(рисунок 5). Эти данные, как и результаты ранее выполненного мета-анализа БРА [29], не являются итогом непосредственного сравнения олмесартана медоксомила с другими БРА в условиях клинического испытания. Тем не менее, с учетом результатов исследований, напрямую сравнивавших другие БРА, можно предположить, что антигипертензивная эффективность олмесартана медоксомила, по меньшей мере, сопоставима с таковой для комбинированной терапии другими представителями этого класса АГП.

Полученные результаты имеют важное клиническое значение, поскольку могут способствовать уменьшению риска ПЭ, облегчению приема АГП и повышению долгосрочной приверженности терапии. Как было отмечено [9], выбор АГП первой линии является важным предиктором долгосрочной приверженности терапии. В частности, было установлено, что у пациентов с АГ лучшей приверженности терапии способствовали хорошая переносимость и выраженная антигипертензивная эффективность стартового препарата, обеспечивающая снижение АД до целевых либо близких к целевым уровням без необходимости повышения дозы, замены АГП или начала комбинированной терапии. Согласно данным этого обзора, у олмесартана медоксомила эти благоприятные свойства более выражены, чем у “старых” БРА.

Таким образом, в 7 плацебо-контролируемых исследованиях было показано, что новый БРА олмесартан медоксомил, как в начальной (20 мг/сут.), так и в максимальной (40 мг/сут.) рекомендуемых дозах снижает САД и ДАД не менее чем на 10 мм рт.ст. [33]. Согласно результатам исследований, непосредственно сравнивавших олмесартан медоксомил с лозартаном калия, валсартаном и ирбесартаном, монотерапия олмесартаном медоксомилом обладала более выраженной антигипертензивной эффективностью, чем монотерапия тремя другими препаратами [25]. Непрямое сравнение этих данных и ранее опубликованных результатов исследований “старых” БРА [25,29,33] подтвердило большую эффективность монотерапии олмесартаном медоксомилом, по сравнению с другими представителями класса БРА. При непрямом сравнении данных для олмесартана медоксомила с результатами крупных обобщенных анализов антигипертензивной эффективности [29,33] было продемонстрировано, что снижение ДАД при монотерапии олмесартаном медоксомилом не уступает таковому на фоне комбинированной терапии Гхт и кандесартаном цилексетилом, ирбесартаном, лозартаном калия либо валсартаном. В то же время, следует отметить, что полученные результаты еще предстоит подтвердить в исследованиях, напрямую сравнивающих олмесартан медоксомил и другие БРА.

Литература

1. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). Arch Intern Med 1997;157:2413-46.
2. American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes. Diabetes Care 2002;25:199-201.
3. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. Am J Kidney Dis 2000;36:645-61.
4. Burt VL, Whelton P, Rocella EJ, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. Hypertension 1995;25:305-13.
5. Hyman DJ, Pavlik VN. Characteristics of patients with uncontrolled hypertension in the United States. N Engl J Med 2001;345:479-86.
6. Berlowitz DR, Ash AS, Hickey EC, et al. Inadequate management of blood pressure in a hypertensive population. N Engl J Med 1998;339: 1957-63.
7. Materson BJ, Reda DJ, Preston RA, et al., for the Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Response to a second single antihypertensive agent used as monotherapy for hypertension after failure of the initial drug. Arch Intern Med 1995; 155:757-62.
8. Miller NH, Hill M, Kottke T, et al., for the Expert Panel on Compliance. The multilevel compliance challenge: recommendations for a call to action: a statement for health care professionals. Circulation 1997; 95:1085-90.
9. Caro JJ, Speckman JL, Salas M, et al. Effect of initial drug choice on persistence with antihypertensive therapy: the importance of actual practice data. CMAJ 1999; 160: 41-6.
10. Elliott HL. Angiotensin II antagonists: efficacy, duration of action, comparison with other drugs. J Hum Hypertens 1998; 12:271-4.
11. Burnier M, Brunner HR. Comparative antihypertensive effects of angiotensin II receptor antagonists. J Am Soc Nephrol 1999;10(suppl 12): S278-82.
12. Ball KJ, Williams PA, Stumpe KO. Relative efficacy of an angiotensin II antagonist compared with other antihypertensive agents: olmesartan medoxomil versus antihypertensives. J Hypertens 2001; 19: 549-56.
13. Stumpe KO, Ludwig M. Antihypertensive efficacy of olmesartan compared with other antihypertensive drugs. J Hum Hypertens 2002;16(suppl 12): S24-8.
14. Puchler K, Laeis P, Stumpe KO. Blood pressure response, but not adverse event incidence, correlates with dose of angiotensin II antagonist. J Hypertens 2001;19:541-8.
15. Birkcnhager WH, de Leeuw PW. Non-peptide angiotensin type I receptor antagonists in the treatment of hypertension. J Hypertens 1999;17:873-81.
16. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al., for the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000;342:145-53.
17. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. N Engl J Med 1992; 327: 685-91.
18. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al., for the RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001;345:861-9.
19. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al., for the Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345:851-60.
20. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med 2001;345:1667-75.
21. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al., for the LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002;359:995-1003.
22. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, et al., for the LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002;359: 1004-10.
23. McInnes GT. Saving lives: long term morbidity and mortality trials with selective angiotensin blocker therapy. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2000; 1 (suppl 2):17-20.
24. Opail S, Barr E, Elkins M, et al. Efficacy, tolerability and effects on quality of life of losartan, alone or with hydrochlorothiazide, versus amlodipine, alone or with hydrochlorothiazide, in patients with essential hypertension. Clin Ther 1996; 18: 608-25.
25. Opail S, Williams D, Chrysant SG, et al. Comparative efficacy of olmesartan, losartan, valsartan, and irbesartan in the control of essential hypertension. J Clin Hypertens 2001; 3:283-91.
26. Lacourciere Y, Martin K. Comparison of a fixed-dose combination of 40 mg telmisartan plus 12.5 mg hydrochlorothiazide with 40 mg telmisartan in the control of mild to moderate hypertension. Am J Ther 2002; 9: 111-7.
27. McGill JB, Reilly PA. Telmisartan plus hydrochlorothiazide versus telmisartan or hydrochlorothiazide monotherapy in patients with mild to moderate hypertension: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. J Clin Ther 2001;23:833-50.
28. White WB, Anwar YA, Mansoor GA, et al. Evaluation of the 24-hour blood pressure effects of eprosartan in patients with systemic hypertension. Am J Hypertens 2001; 14: 1248-55.
29. Conlin PR, Spence JD, Williams B, et al. Angiotensin II antagonists for hypertension: are there differences in efficacy? Am J Hypertens 2000; 13: 418-26.
30. Bakris G, Gradman A, Reif M, et al. Antihypertensive efficacy of candesartan in comparison to losartan: the CLAIM study. J Clin Hypertens 2001; 3: 16-21.
31. Kassler-Taub K, Littlejohn T, Elliott W, et al., for the Irbesartan/Losartan Study Investigators. Comparative efficacy of two angiotensin II receptor antagonists, irbesartan and losartan, in mild-to-moderate hypertension. Am J Hypertens 1998; 11: 445-53.
32. Mancia G. Clinical differences among angiotensin II antagonists. Blood Press 2001; suppl 2: 19-24.
33. Neutel JM. Clinical studies of C-5-866, the newest angiotensin II receptor antagonist. Am J Cardiol 2001;87(suppl):37C-43.
34. Ball K. A multi-centre, double-blind, efficacy, tolerability and safety study of the oral angiotensin II-antagonist olmesartan medoxomil versus losartan in patients with mild to moderate essential hypertension. J Hypertens 2001; 19(suppl 2): S155.
35. Conlin PR. Angiotensin II antagonists in the treatment of hypertension: more similarities than differences. J Clin Hypertens 2000; 2: 253-7.

Поступила 06/05-2011

Возможности использования стволовых клеток для лечения больных с ишемической болезнью сердца. Часть II. Мононуклеарная фракция клеток костного мозга

Н.С. Жукова*, И.И. Староверов

ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава. Москва, Россия

Stem cells in treating patients with coronary heart disease. Part II. Bone marrow-derived mononuclear cells

N.S. Zhukova*, I.I. Staroverov

Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

Клеточная кардиомиопластика — относительно новый подход к восстановлению функции сердца, поврежденного в результате инфаркта миокарда (ИМ). Экспериментальные и первые клинические исследования по трансплантации стволовых клеток (СК) больным острым ИМ и сердечной недостаточностью показали возможность улучшения перфузии и сократимости миокарда за счет ангиогенеза, уменьшения апоптоза кардиомиоцитов (КМЦ) и ремоделирования левого желудочка. Однако, несмотря на многообещающие результаты, остается много препятствий для того, чтобы СК стали использоваться для лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Многие фундаментальные вопросы еще только предстоит выяснить в будущих исследованиях: механизмы хоуминга, дифференцировки и приживления трансплантированных СК, механизмы влияния трансплантированных клеток на сердечную функцию и др. Остается предметом дискуссии наиболее предпочтительный источник СК для трансплантации в клинику, способ доставки клеток в миокард, время проведения кардиомиопластики, количество клеток в трансплантате и способы его подготовки. Во второй части обзора представлена характеристика мононуклеарной фракции клеток костного мозга, которая наиболее широко используется в клинических исследованиях, изучающих влияние этого типа клеток на функциональное состояние поврежденного миокарда. Обсуждены некоторые проблемы и вопросы безопасности клеточной терапии сердца.

Ключевые слова: мононуклеарная фракция клеток костного мозга, инфаркт миокарда, ишемическая кардиомиопатия, стволовые клетки.

Cell cardiomyoplasty is a relatively new approach to restoring cardiac function after myocardial infarction (MI). Experimental and first clinical studies on stem cell (SC) transplantation in patients with acute MI and heart failure have demonstrated the improved myocardial perfusion and myocardial contractility, due to angiogenesis, reduced cardiomyocyte (CMC) apoptosis, and regressed left ventricular remodelling. However, despite these promising results, there are some barriers for a wider use of SC in treating cardiovascular patients. Multiple key aspects are yet to be clarified in future studies, including the mechanisms of transplanted SC homing, differentiation, and engraftment, the mechanisms of transplanted cell effects on cardiac function, etc. Such issues as the preferential source for SC transplantation in clinical settings, the method of cell transport into myocardium, the optimal cardiomyoplasty time, the number of the transplanted cells and the methods for their pre-transplantation processing are still under discussion. The second part of the present review describes the bone-derived mononuclear cells, as the cell fraction which is widely used in the clinical studies on SC and myocardial injury. Some problems and safety aspects of SC therapy in cardiac patients are discussed.

Key words: Bone marrow-derived mononuclear cells, myocardial infarction, ischemic cardiomyopathy, stem cells.

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: nataliajukova@rambler.ru
Тел.: (916) 515 6602; (495) 414 6692

[Жукова Н.С. (*контактное лицо) — ст.н.с. отдела неотложной кардиологии, Староверов И.И. — вед.н.с. отдела].

Костный мозг (КМ) содержит смешанную популяцию клеток. До сих пор не ясно, какая фракция клеток КМ предпочтительна для введения больным сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Одним из привлекающих источников стволовых клеток (СК) для этих целей являются нефракционированные клетки КМ. Под этим подразумеваются все ядродержащие клетки после удаления эритроцитов, тромбоцитов и жировых клеток. В мононуклеарной фракции присутствуют, по меньшей мере, две популяции СК — гемопоэтические и мезенхимальные (ГСК и МСК). Кроме того, мононуклеарные клетки КМ (МККМ) не вызывают иммунологических реакций (аутоклетки), не требуют дорогих и сложных манипуляций или культивирования. В связи с этим за последние годы мононуклеарная фракция КМ стала наиболее широко используемым видом трансплантата в клинических исследованиях [5-7,96-99, 155-156].

Результаты экспериментальных и первых клинических работ были оптимистичными и свидетельствовали о безопасности, хорошей переносимости и эффективности клеточной терапии у больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) и ишемической кардиомиопатией (КМП) [1-8]. Однако в последующих слепых, рандомизированных исследованиях результаты были неоднозначными.

В исследованиях REPAIR-AMI (Reperfusion in Acute Infarction, Rotterdam study) [156], ASTAMI (Autologous Stem cell Transplantation in Acute Myocardial Infarction) [97,98], BOOST ((BO)ne marrOW transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration) [96,155] изучали влияние аутологичных клеток КМ (мононуклеарной фракции или фракции, обогащенной CD133⁺-клетками) или мононуклеарных клеток периферической крови на процессы ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) у больных ОИМ. Клетки вводили в предварительно стентированную, ответственную за ИМ коронарную артерию (КА). В исследовании REPAIR-AMI были получены положительные результаты, а в аналогичном по дизайну исследовании ASTAMI — отрицательные.

В исследовании REPAIR-AMI включали больных (n=204) ОИМ независимо от его локализации. Для оценки результата применялась ренгеноконтрастная вентрикулография. Первичной конечной точкой было абсолютное изменение фракции выброса (ФВ) ЛЖ за 4 мес. Через 4 мес. прирост ФВ оказался большим (+5,5 %) в группе (гр.) вмешательства, чем в гр. плацебо (+3 %). При этом максимальное увеличение ФВ наблюдалось у больных с исходно более низким показателем сердечного выброса (СВ), а также у тех пациентов, которым трансплантация выполнялась позже 5 сут. заболевания [95].

В другой работе оценивали эффективность клеточной терапии у больных передним ИМ. На 5-8 сут. заболевания больным (n=52) внутрикороноарно вводились МККМ, 49 пациентов получали традиционную терапию. Функции ЛЖ оценивали исходно и через 6 мес. с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), эхокардиографии (ЭхоКГ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Ни один из методов не выявил достоверных различий между гр. по показателям функции ЛЖ. По данным МРТ отмечена тенденция к улучшению ФВ, но в контрольной гр. [97,98].

В исследовании BOOST увеличение ФВ через 6 мес. было достоверно большим в гр., получавших клеточную терапию [155], но через 18 мес. это различие исчезло за счет нарастания ФВ в контрольной гр. Не отмечалось

достоверного уменьшения размеров зоны инфаркта и конечно-диастолического объема (КДО) ЛЖ. Однако скорость восстановления сократительной функции на протяжении всего периода наблюдения оставалась более высокой у пациентов, получавших клеточную терапию. На основании этих данных был сделан вывод, что однократное введение СК не обеспечило длительного положительного влияния на систолическую функцию ЛЖ, однако возможно ускорение восстановления сердечной функции с помощью клеточной терапии. Анализируя полученные результаты, авторы ссылаются на собственную работу [99], в которой показано, что только 5 % от введенных клеток задерживаются в инфарцированном миокарде, и подчеркивают необходимость поиска фармакологических способов увеличения включения СК в миокард.

В исследовании TOPCARE-AMI (Transplantation Of Progenitor Cells And Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction) [5,7] сравнивали клиническую эффективность 2 видов аутологичных клеток — МККМ и эндотелиальных прогениторных клеток, выделенных из периферической крови. Трансплантацию проводили интракороноарно, в среднем через 5 сут. после ОИМ. Через 4 и 12 мес. отмечено увеличение ФВ ЛЖ, уменьшение конечно-систолического объема (КСО). Достоверные отличия по оцениваемым показателям между гр. отсутствовали. Контрольная гр. отсутствовала. Основные выводы, сделанные авторами, — положительное влияние клеточной терапии на процессы ремоделирования, минимум, в течение года и безопасность процедуры. Сходные результаты были получены в аналогичном исследовании группой Strauer [6].

В Томском институте кардиологии проведено рандомизированное исследование (n=44), в котором внутрикороноарно вводили аутологичные МККМ больным ОИМ. Помимо динамики сократительной функции миокарда изучали распределение МККМ методом радионуклидной индикации ^{99m}Tc-НМРАО. Было показано, что клеточная терапия приводит к фиксации клеток в миокарде, не вызывает повреждения миокарда, не провоцирует злокачественные аритмии, снижает уровень интерлейкина (ИЛ)-1 β , фактора некроза опухоли α (ФНО- α), увеличивает содержание инсулиноподобного фактора роста-1 (ИПФР-1), не влияет на глобальную сократительную функцию ЛЖ [151].

Также не было отмечено достоверного улучшения глобальной сократительной функции миокарда в исследовании, изучавшем влияние внутрикороноарного введения мононуклеарной фракции клеток КМ больным ОИМ и сниженной сократительной функцией миокарда. Была отмечена лишь тенденция к улучшению сократительной функции миокарда в динамике у большинства больных. Исследование подтвердило относительную безопасность метода, отсутствие дополнительного повреждения миокарда, появление злокачественных аритмий [152].

Эффективность МККМ оценивалась у пациентов с ишемической КМП [100-103]. В исследовании, проведенном в США и Бразилии [103], применялся игольчатый катетер в качестве способа доставки аутологичных МККМ больным в терминальной стадии хронической сердечной недостаточности (ХСН). Исследование было контролируемым. СК вводили в зоны жизнеспособного миокарда, которые определяли с помощью электромеханического картирования. Через 4 мес. в гр. лечения отмечено увели-

чение ФВ до +9 %, а к концу года до +15 %, улучшение качества жизни больных. Эти данные достаточно убедительны, поскольку клеточная терапия проводилась не в комбинации с процедурами реваскуляризации миокарда, которые могут внести существенный вклад в улучшение показателей сердечной функции.

Положительные результаты получены в открытом исследовании с участием 18 больных, перенесших ИМ 5 мес.-9 лет назад [100]. Через 3 мес. после транскоронарной трансплантации аутологичных МККМ зона ИМ уменьшилась на 30 %, ФВ ЛЖ увеличилась на 15 %. В гр. контроля значимых изменений показателей сердечной функции не наблюдалось.

Внутрикоронарное введение моноклеарной фракции КМ больным с постинфарктной СН в исследовании TOPCARE-CHD (Transplantation of Progenitor Cells and Recovery of LV Function in Patients with Chronic Ischemic Heart Disease) позволило в течение 1,5-летнего наблюдения улучшить функцию ЛЖ, снизить уровень мозгового и предсердного натрийуретических пептидов в крови, а также смертность [104].

В отечественном исследовании [153] оценивались отдаленные клинические результаты лечения 70 больных ишемической КМП, которым интрамиокардиально в процессе аортокоронарного шунтирования (АКШ) вводили аутологичные МККМ (n=40) или фетальные клетки (n=30). У всех больных отмечалось клиническое улучшение, проявляющееся в понижении степени (ст.) СН по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) в первые 3 мес. Однако у 4 больных через 12 мес. были выполнены повторные процедуры введения клеток из-за нарастания клинических признаков СН.

Клинические результаты показали, что методика лечения является безопасной. Однако улучшение показателей внутрисердечной гемодинамики отмечалось только у больных после лечения фетальными клетками. Показатели перфузии миокарда достоверно улучшались, как в гр. с МККМ, так и с фетальными клетками.

В другом исследовании российские ученые также интрамиокардиально в процессе операции АКШ вводили клетки КМ, предварительно культивированные с применением 5-азатидина, больным постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС), низкой сократительной функцией миокарда ЛЖ и поражением коронарных артерий (КА), требующим хирургической реваскуляризации. Не было отмечено периоперационных ИМ, желудочковых аритмий, инфекционных осложнений в раннем послеоперационном периоде. За период наблюдения (в течение 1 года) не выявлено жизнеугрожающих нарушений ритма сердца. ФВ ЛЖ увеличилась с $27,4 \pm 6$ % до $35,1 \pm 8$ % ($p < 0,05$) через 3 мес., и значимый прирост сохранился через 1 год после операции ($40,6 \pm 4$ %) [154].

В 2009г были опубликованы результаты 5-летнего наблюдения за больными, которым в острый период ИМ внутрикоронарно были трансплантированы аутологичные СК КМ — исследования BALANCE (Clinical benefit and long-term outcome after intracoronary autologous bone-marrow cell transplantation in patients with acute myocardial infarction) [134]. Результаты исследования подтвердили безопасность процедуры, а также было показано увеличение ФВ ЛЖ, уменьшение размеров зоны ИМ через 3 и 12 мес. В гр. леченных больных отмечена более низкая смертность и возрастание толерантности к физической нагрузке к 5 году наблюдения. Однако количество

больных, включенных в исследование: 62 больных в основной гр. и столько же больных в контрольной, невелико, необходимо дальнейшее наблюдение для подтверждения положительных результатов [135].

Некоторые проблемы и вопросы безопасности клеточной терапии сердца

Многие фундаментальные вопросы клеточной терапии остаются открытыми: механизмы хоуминга, дифференцировки и приживления трансплантированных СК, роль клеточного слияния и механизмы влияния трансплантированных клеток на сердечную функцию. Остается предметом дискуссии наиболее предпочтительный источник СК для клеточной трансплантации в клинике, способ доставки клеток в миокард, время проведения кардиомиопластики, количество клеток в трансплантате и способы его подготовки.

В литературе пока нет ответа на вопрос, какой же тип СК лучше использовать для более эффективного восстановления функции миокарда. Исследованию этого вопроса посвящено совсем немного работ [105-107].

В работе [105] авторы пересаживали в миокард три типа клеток: фетальные кардиомиоциты (КМЦ), фибробласты и гладкомышечные клетки (ГМК). Пересаженные фибробласты способствовали формированию самого толстого рубца, т. е. оказывали наиболее выраженное влияние на процесс ремоделирования ЛЖ, но функцию сердца улучшали незначительно. Жесткость новообразованного фиброзного рубца может впоследствии ухудшить диастолическое наполнение ЛЖ. Более значительный прирост функциональных показателей был отмечен после пересадки КМЦ и ГМК, причем, после пересадки КМЦ улучшение функции миокарда было более значительным, чем при трансплантации ГМК. Полученные различия объяснили потенциальной возможностью активного сокращения и расслабления пересаженных КМЦ, тогда как ГМК ведут себя пассивно при сокращениях. Из приведенных работ пока только можно предположить, что ГМК и фибробласты неперспективны для лечения ишемического поражения миокарда.

Сегодня нельзя с уверенностью сказать, являются ли нефракционированные СК КМ или другие виды СК, используемые в клинических исследованиях, подходящим материалом для лечения больных различными формами ишемической болезни сердца (ИБС). Более того, в связи с существованием различных методологических подходов к выделению ядродержащих клеток КМ, получаемые фракции клеток могут сильно отличаться друг от друга. Например, при градиентном центрифугировании при использовании сред с разными физическими свойствами можно получить фракцию собственно моноклеарных клеток (лимфоцито-подобных) или фракцию, содержащую и лимфоциты, и зрелые клетки гранулоцитарно-макрофагального ряда периферической крови, которые могут иметь выраженную провоспалительную активность. То же произойдет и при выделении клеток с применением гипотонических растворов, лизирующих эритроциты.

Необходимо иметь в виду, что количество функциональных клеток и их терапевтический потенциал значительно исчерпаны у пожилых и больных людей, и использование взрослых тканей в качестве источника СК может ограничивать получение достаточного количества полноценных клеток [136-138].

Перспективным источником СК может служить пуповинная кровь (ПК) человека, имеющая ряд преимуществ, которые могут использоваться в репаративной кардиологии. Во-первых, клетки ПК могут быть культивированы в неограниченном количестве, при этом не возникают этические проблемы, не наносится вред матери и ребенку [139]. Во-вторых, криозаморозка не влияет на способность клеток к пролиферации и дифференциации, по меньшей мере, в течение 4 лет [140]. В ПК содержится значительно большее количество ГСК, чем в КМ взрослого человека.

ПК малоиммуногенна, и в большинстве экспериментальных исследований трансплантация не требовала иммуносупрессивной терапии [141]. СК ПК обладают способностью к хоумингу, имеют потенциал мио- и ангиогенеза, положительно влияя на функцию ЛЖ и ремоделирование, что было продемонстрировано в многочисленных экспериментальных исследованиях [142–148].

Наконец, трансплантация клеток ПК имеет достаточно долгую и успешную историю в гематологии. Ее безопасность и эффективность подтверждены > 15-летним использованием [140].

На эффективность клеточной терапии могут влиять и многие другие факторы: количество клеток, путь введения и даже локализация ИМ. Есть данные о том, что трансплантация СК более эффективна для лечения больных с исходно более низкой ФВ и/или крупноочаговым ИМ [98,156].

СК КМ могут быть трансплантированы в миокард разными способами. Оптимальный путь должен обеспечивать высокую концентрацию СК в поврежденном миокарде и предотвращать оседание клеток в других органах. Однако оптимальный способ введения неизвестен и, вероятно, в разных клинических ситуациях будут применяться разные способы трансплантации СК. Интракоронарное введение с использованием баллонного катетера представляется относительно безопасным методом доставки клеточного материала в миокард [5-7,96-99,155-156]. Введение клеток в КА, тромбоз которой явился причиной ИМ, казалось бы, позволяет доставить клетки в максимальной концентрации в зону ИМ и перинфарктную ткань. Данная технология используется у больных ОИМ с подъемом сегмента ST и дисфункцией ЛЖ, которым был успешно восстановлен коронарный кровоток. Но возможность диссеминации СК в области ИМ изучена недостаточно. Показано, что при интракоронарной доставке трансплантированные клетки мигрируют в перинфарктную зону и затем продвигаются в зону ИМ так же, как это делают воспалительные клетки, но в перинфарктной зоне обнаруживается больше СК, чем в области ИМ [108]. Внутрикоронарный способ введения клеток для восстановления функции ЛЖ после ИМ имеет несколько существенных ограничений. При внутрикоронарном введении клетки могут “застрять” в мелких капиллярах, не достигнув миокарда, или “затеряться” в системном кровотоке. При обширном ИМ, охватывающем ~ 30 % площади ЛЖ, погибают ~ $1,7 \times 10^9$ КМЦ [109]. После внутрикоронарного введения лишь малая часть клеток остается в сердце [110], а большая часть погибает в течение нескольких сут. или мигрирует [99,111]. CD34+клетки предшественники составляют лишь 1-2 % МККМ [112]. Такое количество клеток недостаточно для достижения клинически значимой регенерации поврежденной ткани сердца. К тому же сама спо-

собность клеток КМ трансдифференцироваться в КМЦ ставится под сомнение [22,113]. А механизмы улучшения функции сердца после трансплантации клеток КМ не установлены [114]. Если основная роль принадлежит ангиогенезу [115], паракринному действию или иммуномодуляции [116], то требуется некоторый временной отрезок для проявления этих эффектов. Однако этот аргумент не поддерживается результатами исследования BOOST, в котором о положительном эффекте трансплантации клеток было сообщено через 6 мес., в то время как через 18 мес. разница между гр. исчезла.

Внутривенное (в/в) введение является наиболее привлекательным с точки зрения клинической практики, поскольку не требует хирургического вмешательства или катетеризации. Однако такой способ введения оправдан при использовании СК с высоким потенциалом к хоумингу и значительно большего количества трансплантируемых клеток по сравнению с локальным введением. Хотя в эксперименте показано, что клетки-предшественники заселяют поврежденный миокард значительно интенсивнее, чем здоровый [117], но трансплантируемые клетки способны заселять и другие органы и ткани. Отсутствие знаний о точном времени, сигналах и механизмах кардиального хоуминга и объеме транспланта может стать ограничением применения такого подхода [118].

Прямое интрамиокардиальное введение СК применяется у больных с дисфункцией сердца, у которых внутрикоронарный способ введения невозможен из-за тотальной окклюзии или недостаточного кровотока в КА, кровоснабжающей поврежденную область.

При трансэпикардиальном способе СК могут быть непосредственно введены по краям зоны ИМ во время операции АКШ [119]. Такой способ позволяет четко контролировать топографию трансплантации и требует относительно небольшого количества клеток. Тем не менее, это инвазивная кардиохирургическая процедура, которая сопряжена с операционным риском, а тканевая гипоксия вызывает гибель значительного числа трансплантированных клеток [118]. Серьезным недостатком является возможность формирования в поврежденном миокарде “островков” клеток из-за их неравномерного распределения. Подобные скопления клеток могут нарушать электромеханические соединения между КМЦ и стать причиной тахикардий [108,120].

Альтернативный малоинвазивный подход для трансэндокардиального введения связан с введением клеток через желудочковый игольчатый катетер (катетер проводится через аортальный клапан или транссептально из правых отделов сердца и устанавливается на поверхности эндокарда). При этом может использоваться электромеханическое картирование, которое позволяет идентифицировать жизнеспособную, ишемизированную или рубцовую области миокарда [121].

Исследований, сравнивающих эффективность разных способов введения СК, недостаточно. В эксперименте сравнивали эффективность интрамиокардиального, внутрикоронарного и ретроградного венозного способов введения. Максимальное содержание клеток в миокарде было зарегистрировано после интрамиокардиальных инъекций [122].

Какой наиболее благоприятный период времени для клеточной терапии — первые сут. ИМ, фаза ремоделирования или еще более поздние сроки заболевания? С одной стороны, выраженные воспалительные процессы в миокарде, обструк-

ция микроваскулярного русла могут препятствовать процессу хоуминга и выживанию клеток в первые дни заболевания [123]. Однако высокое содержание в плазме цитокинов: сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), фактор роста гепатоцитов (HGF), стимулирующий колонии гранулоцитов фактор (G-CSF) в течение первой нед. ИМ способствует миграции СК в область повреждения [124]. С другой стороны, при наличии сформировавшегося рубца возможности клеточной терапии могут быть значительно ограничены. Эта проблема также остается неразрешенной и требует дальнейшего изучения. В опубликованных недавно обзорах, в которых проанализированы данные клинических исследований в области клеточной терапии ОИМ, отмечено, что улучшение сократимости миокарда было более выраженным в тех случаях, когда клетки вводились на 6-8 сут. заболевания [132,133].

Не менее важен вопрос — какое количество СК необходимо вводить для достижения терапевтического эффекта? В клинических исследованиях не обнаружена корреляция между числом трансплантированных клеток КМ и эффективностью терапии, хотя количество клеток отличалось более чем на порядок. Однако в аналитическом обзоре рандомизированных, клинических исследований (РКИ) указывается, что эффективность кардиомиопластики в отношении ФВ ЛЖ положительно коррелирует с вводимой дозой СК [132,133]. Среднее увеличение ФВ ЛЖ было статистически значимо в исследованиях, в которых использовались более высокие дозы КМСК [98,99]. Обобщая имеющиеся данные, можно предположить, что выраженное влияние на ФВЛЖ можно достигнуть при введении доз $> 10^8$. Это согласуется с представлениями о том, что при ОИМ недостаточное количество эндогенных КМСК мобилизуется в кровоток, или что время для миграции клеток к поврежденной ткани и реализации регенеративных возможностей очень ограничено. Кроме того, такие факторы риска как диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ), курение могут ослаблять мобилизацию КМСК [125].

Как известно, в большинстве исследований по клеточной трансплантации используются недифференцированные СК, которые имеют тенденцию дифференцироваться во множество клеточных линий, и лишь малая часть введенных клеток дифференцируется в КМЦ. Это снижает клиническую эффективность терапии для регенерации миокарда пораженного инфарктом. Вероятно, приживление трансплантированных клеток и клиническая эффективность возрастут, если недифференцированные СК будут в какой-то степени “направлены” по кардиомиогенной линии *in vitro* перед трансплантацией. Факторами кардиомиогенной дифференцировки для взрослых СК, особенно МСК КМ, является 5-азациитидин.

Помимо культивирования, другая стратегия направленной дифференцировки СК в КМЦ состоит в совместном культивировании СК с дифференцированными клеточными популяциями. Главное преимущество метода в возможности непосредственного контакта между клетками разных типов с последующим их слиянием *in vivo* [126]. Однако в клинической ситуации кокультивирование кардиомиогенных СК с КМЦ больного невозможно.

При клиническом использовании чрезвычайно важны меры по избежанию инфицирования СК в процессе культивирования. Усилия многих исследователей направлены на создание культуральной среды, в которой минимизирована возможность появления на клеточной поверхности дополнительных белков, которые могут

повысить иммуногенность СК после трансплантации [127].

Клинические исследования по клеточной трансплантации у больных ССЗ, выполненные в последние годы, не позволяют судить о долгосрочных результатах терапии. Необходимо проведение широких РКИ, чтобы определить, действительно ли клеточная кардиомиопластика приведет к длительному стабильному улучшению сердечной функции без отсроченных побочных эффектов. Нельзя исключить появления осложнений в результате использования общей популяции МККМ, которая содержит СК, клетки-предшественники с различной органоспецифичностью и ГСК. Включение каких-либо из этих клеточных типов в миокард может привести к генерации некардиальной ткани и развитию угрожающих жизни аритмий. Гематопозитические клетки-предшественники секретируют значительное количество ангиогенных факторов, в т.ч. VEGF-A, что может привести к отеку и развитию ангиом, а также к разрушению сосудов с геморрагией. Экспериментально установлено, что VEGF-A и воспалительные клетки могут усилить формирование атеромы, отчасти за счет мобилизации ЭКП и моноцитов [128].

Внутрикоронарные инъекции МСК в эксперименте на собаках сопровождались развитием острой ишемии миокарда и микроинфаркта [129].

В исследовании, изучавшем эффективность фактора, стимулирующего колонии гранулоцитов (ФСКГ) в плане улучшения сократительной функции сердца, инъекция ФСКГ с последующей внутрикоронарной инфузией СК периферической крови, была выявлена высокая частота рестенозов в стентах, что заставило прекратить исследование [130].

Другое соображение относительно клеточной трансплантации касается безопасности использования недифференцированных СК периферической крови. Недифференцированные СК взрослого лишены способности формировать тератомы, но могут дифференцироваться в другие нежелательные типы клеток. В одном исследовании трансплантация недифференцированных МСК в поврежденный миокард привела к дифференцировке некоторой части этих клеток в фибробласты рубцовой ткани, что ухудшило сократительную функцию сердца [131].

Заключение

Несмотря на неоднозначные результаты исследований терапевтической эффективности СК, анализ имеющихся данных позволяет сделать вывод об относительной безопасности клеточной терапии для больных ОИМ и хронической ИБС. Аритмии, реинфаркты, рестенозы, повторные госпитализации и реваскуляризации у пациентов, которым была произведена трансплантация СК, происходили не чаще, чем у больных, получавших традиционную терапию [132,133].

Результаты мета-анализа также указывают на возможность улучшения ФВ ЛЖ, уменьшения размеров рубцовой зоны и ремоделирования посредством клеточной терапии. Однако механизм действия клеточной терапии остается не ясен. Также неразрешенными остаются и многие технические вопросы: количество трансплантируемых клеток, оптимальный тип клеток, способ подготовки и трансплантации, время введения от начала заболевания, отдаленный прогноз клеточной терапии.

Несмотря на достаточно обнадеживающие данные, успехи в области применения клеточных технологий на практике пока еще очень скромны. Как правило, СК вводятся на фоне других лечебных воздействий — стентирования, КШ. Поэтому не ясно, какая манипуляция вносит основной вклад в улучшение состояния миокарда при ИМ. Остаются нерешенными не только практические вопросы, но и фундаментальные: продолжительность действия трансплантированных клеток, возможности маркирования клеток; определение оптимальных показаний для трансплантации; разработка новых

методик к увеличению локальной концентрации СК. Остается не ясен механизм действия клеточной терапии.

Исследования в области клеточной терапии находятся на начальном этапе развития, когда выдвигаются новые гипотезы, появляются оригинальные технологии и идет накопление фактического материала. Для более глубокого изучения возможностей использования СК в кардиологии требуется проведение фундаментальных работ в этом направлении, обработка информации от тысяч больных, наблюдение за которыми следует проводить в течение многих лет.

Литература

(ссылки № № 1-95 смотрите в части I обзора, опубликованном в журнале Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10(2): 122-128)

96. Assmus B, Honold J, Schächinger V, et al. Transcatheter transplantation of progenitor cells after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355: 1222-32.
97. Lunde K, Solheim S, Aakhus S, et al. Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355: 1199-209.
98. Janssens S, Dubois C, Bogaert J, et al. Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 113-21.
99. Meyer GP, Wollert KC, Lotz J, et al. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: eighteen months' follow-up data from the randomized, controlled BOOST (BOne marrow transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration) trial. *Circulation* 2006; 113: 1287-94.
100. Strauer B, Brehm M, Zeus T, et al. Regeneration of human infarcted heart muscle by intracoronary autologous bone marrow cell transplantation in chronic coronary artery disease: the IACT Study. *JACC* 2005; 46: 1651.
101. Tse H, Kwong Y, Chan J, et al. Angiogenesis in ischemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation. *Lancet* 2003; 361: 47.
102. Fuchs S, Sattler L, Kornowski R, et al. Catheter-based autologous bone marrow myocardial injection in no-option patients with advanced coronary artery disease: a feasibility study. *JACC* 2003; 41: 1721.
103. Perin E, Dohman H, Borojevic R, et al. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 2294.
104. Haider H. Bone marrow cells for cardiac regeneration and repair: current status and issues. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006; 4: 557-68.
105. Sakai T, Li RK, Weisel RD et al. Fetal cell transplantation: a comparison of three cell types. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118: 715-25.
106. Hutcheson KA, Atkins BZ, Hopkins MB, et al. Comparing cell types for cellular cardiomyoplasty: analysis of improved diastolic properties with autologous skeletal myoblasts and fibroblasts. *Circ* 1999; 100 (suppl I): I-118.
107. Agbulut O, Vandervelde S, Attar NA, et al. Comparison of human skeletal myoblasts and bone marrow-derived CD133+ progenitors for the repair of infarcted myocardium. *JACC* 2004; 44: 458-63.
108. Timmermans F, De Sutter J, Gillebert T. Stem cells for the heart? are we there yet? *Cardiology* 2003; 100; 4: 176-85.
109. Beltrami CA, Finato N, Rocco M, et al. Structural basis of end-stage failure in ischemic cardiomyopathy in humans. *Circulation* 1994; 89: 151-63.
110. Penicka M, Widimsky P, Kobylka P, et al. Early tissue distribution of bone marrow mononuclear cells after transcatheter transplantation in a patient with acute myocardial infarction. *Circulation* 2005; 112: e63-5.
111. Geng YJ. Molecular mechanisms for cardiovascular stem cell apoptosis and growth in the hearts with atherosclerotic coronary disease and ischemic heart failure. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 1010: 687-97.
112. Nygren JM, Jovinge S, Breitbach M, et al. Bone marrow-derived hematopoietic cells generate cardiomyocytes at a low frequency through cell fusion, but not transdifferentiation. *Nat Med* 2004; 10: 494-501.
113. Chien KR. Stem cells: lost in translation. *Nature* 2004; 428: 607-8.
114. Fuchs S, Baffour R, Zhou YF, et al. Transendocardial delivery of autologous bone marrow enhances collateral perfusion and regional function in pigs with chronic experimental myocardial ischemia. *JACC* 2001; 37: 1726-32.
115. Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ, et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nat Med* 2001; 7: 430-6.
116. Thum T, Bauersachs J, Poole-Wilson P, et al. The dying stem cell hypothesis: immune modulation as a novel mechanism for progenitor cell therapy in cardiac muscle. *JACC* 2005; 46: 1799-802.
117. Nagaya N, Fugii T, Iwase T, et al. Intravenous administration of mesenchymal stem cells improves cardiac function in rats with acute myocardial infarction through angiogenesis and myogenesis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: 2670-6.
118. Siepe M, Heilmann C, von Samson P, et al. Stem cell research and cell transplantation for myocardial infarction. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 28: 318-24.
119. Ghodsizad A, Klein HM, Borowski A, et al. Intraoperative isolation and processing of BM-derived stem cells. *Cytotherapy* 2004; 6(5): 523-6.
120. Lee M, Makka R. Stem-cell transplantation in myocardial infarction: a status report. *Ann Intern Med* 2004; 140(9): 729-37.
121. Perin E, Silva G, Sarmento-Leite R, et al. Assessing myocardial viability and infarct transmural extent with left ventricular electromechanical mapping in patients with stable coronary artery disease: validation by delayed-enhancement magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002; 107: 957-61.
122. Hou D, Youssef EA, Brinton T, et al. Radiolabeled cell distribution after intramyocardial, intracoronary, and interstitial retrograde coronary venous delivery: implications for current clinical trials. *Circulation* 2005; 112(Suppl.1): 150-6.
123. Rochitte C, Lima J, Bluemke D, et al. Magnitude and time course of microvascular obstruction and tissue injury after acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 98: 1006-14.
124. Pannitteri G, Petrucci E, Testa U. Coordinate release of angiogenic growth factors after acute myocardial infarction: evidence of a two-wave production. *J Cardiovasc Med* 2006; 7: 872-9.
125. Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A, et al. Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely

- correlate with risk factors for coronary artery disease. *Circ Res* (2001) 89: E1-7.
126. Baddorf C, Brandes R, Popp R, et al. Transdifferentiation of blood-derived human adult endothelial progenitor cells into functionally active cardiomyocytes. *Circulation* 2003; 107: 1024-32.
127. Heng B, Haider H, Sim E, et al. Strategies for directing the differentiation of stem cells into the cardiomyogenic lineage in vitro. *Cardiovasc Res* 2004; 62: 34-42.
128. Rafii S, Lyden D. Therapeutic stem and progenitor cell transplantation for organ vascularization. *Nat Med* 2003; 9: 712.
129. Vulliamis PR, Greeley M, Halloran SM, et al. Intracoronary arterial injection of mesenchymal stromal cells and microinfarction in dogs. *Lancet* 2004; 363: 783-4.
130. Kang HJ, Lee HY, Na SH, et al. Differential effect of intracoronary infusion of mobilized peripheral blood stem cells by granulocyte colony-stimulating factor on left ventricular function and remodeling in patients with acute myocardial infarction versus old myocardial infarction: the MAGIC Cell-3-DES randomized, controlled trial. *Circulation* 2006; 114: 1145-51.
131. Breitbach M, Bostani T, Roell W, et al. Potential risks of bone marrow cell transplantation into infarcted hearts. *BLOOD* 2007; 110: 1362.
132. Michael J, Lipinski, Giuseppe G, et al. Impact of Intracoronary Cell Therapy on Left Ventricular Function in the Setting of Acute Myocardial Infarction: A Collaborative Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Clinical Trials. *JACC* 2007; 50: 1761-7.
133. Ahmed Abdel-Latif, Roberto Bolli; Imad M, et al. Adult Bone Marrow-Derived Cells for Cardiac Repair: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007; 167: 989-97.
134. Yousef M, Schannwell CM, Kosterling M, et al. The BALANCE study. Clinical benefit and long-term outcome after intracoronary autologous bone marrow cell transplantation in patients with acute myocardial infarction. *JACC* 2009; 53: 2262-9.
135. Forrester JS, Makkar RR, Marban E. Long-term outcome of stem cell therapy for acute myocardial infarction. *JACC* 2009; 53: 2270-2.
136. Guolong Yu, Borlongan C, Stahl Ch, et al. Transplantation of human umbilical cord blood cells for the repair of myocardial infarction. *Med Sci Monit* 2008; 14(10): 163-72.
137. Scheuber RJ, Zorn H, Silber RE, et al. Age-dependent depression in circulating endothelial progenitor cells in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *JACC* 2003; 42: 2073-80.
138. Eizawa T, Ikeda U, Murakami Y, et al. Decrease in circulating endothelial progenitor cells in patients with stable coronary artery disease. *Heart* 2004; 90: 685-6.
139. Newman MB, Davis CD, Borlongan CV, et al. Transplantation of human umbilical cord blood cells in the repair of CNS diseases. *Expert Opin Biol Ther* 2004; 4: 121-30.
140. Broxmeyer HE, Srour EF, Hangoc G, et al. High-efficiency recovery of functional hematopoietic progenitor and stem cells from human cord blood cryopreserved for 15 years. *Proc Nat Acad Sci USA* 2003; 100: 645-50.
141. Wagner JE, Kernan NA, Steinbuch M, et al. Allogenic sibling umbilical-cord-blood transplantation in children with malignant and non-malignant disease. *Lancet* 1995; 346: 214-9.
142. Henning RJ, Abu-Ali H, Balis JU, et al. Human umbilical cord blood mononuclear cells for the treatment of acute myocardial infarction. *Cell Transplant* 2005; 13: 729-39.
143. Hirata Y, Sata M, Motomura, et al. Human umbilical cord blood cells improve cardiac function after myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 327: 609-14.
144. Kim BO, Tian H, Prasongsukarn K, et al. Cell transplantation improves ventricular function after myocardial infarction: a preclinical study of human unrestricted somatic stem cells in a porcine model. *Circulation* 2005; 112(suppl): 196-204.
145. Ma N, Ladilov Y, Kaminski A, et al. Umbilical cord blood cells transplantation for myocardial regeneration. *Transplant Proc* 2006; 38: 771-3.
146. Hu CH, Wu GF, Wang XQ, et al. Therapeutic potential of human umbilical cord derived stem cells in a rat myocardial infarction model. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 1492-8.
147. Yamada Y, Yokoyama S, Fukuda N, et al. A novel approach for myocardial regeneration with educated cord blood cells cocultured with cells from brown adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 353: 182-8.
148. Cortes-Morichetti M, Frati G, Schussler O, et al. Association between a cell-seeded collagen matrix and cellular cardiomyoplasty for myocardial support and regeneration. *Tissue Eng* 2007; 13: 2681-7.
150. Spyridonidis A., Zeiser R., Folio M. et al. Stem cell plasticity: the debate begins to clarify. *Stem Cell Rev* 2005; 1: 37-43.
151. Рябов В.В., Марков В.А., Попонина Ю.С. и др. Цитокины и аутологичные мононуклеарные клетки костного мозга в процессах восстановительной регенерации при инфаркте миокарда. *Кардиоваск тер профил* 2007; 5.
152. Руда М.Я., Староверов И.И., Жукова Н.С. и др. Опыт использования стволовых клеток в лечении больных острым инфарктом миокарда с низкой фракцией выброса. *Кардиология* 2009; 7-8: 19-24.
153. Ахмедов Ш.Д., Бабокин В.Е., Коркин Ю.Г. и др. Аутологичные стволовые клетки в лечении хронической сердечной недостаточности. Хирургические и моральные аспекты. "Стволовые клетки: законодательство, исследования и инновации. Международные перспективы сотрудничества" (тез. докл.) Москва 2007.
154. Акчурин Р.С., Рахмат-Заде Т.М., Скридлевская Е.А. и др. Аутологичные культивированные костномозговые стволовые клетки в хирургическом лечении хронической сердечной недостаточности. "Стволовые клетки: законодательство, исследования и инновации. Международные перспективы сотрудничества" (тез. докл.), Москва 2007.
155. Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet* 2004; 364: 141-8.
156. Schächinger V, Erbs S, Elsässer A, et al. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355: 1210-21.

Поступила 23/09-2009

Современные функциональные методы исследования сердечно-сосудистой системы в диагностике, оценке тяжести и прогнозе больных ишемической болезнью сердца

В.П. Лупанов

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ Российского кардиологического научно-производственного комплекса Минздравсоцразвития России. Москва, Россия

Diagnostic and prognostic role of the modern instrumental methods for cardiovascular examination in patients with coronary heart disease

V.P. Lupanov

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Research Centre. Moscow, Russia

Изложены показания, противопоказания, пределы и возможности современных функциональных методов в диагностике ишемической болезни сердца (ИБС). Наряду с распространенными электрокардиографическими пробами с дозированной физической нагрузкой, рассматриваются возможности динамически развивающихся методов, доказавших свою информативность: оценка миокардиальной перфузии, стресс-ЭхоКГ, магнитно-резонансная и мультиспиральная компьютерная томография сердца. Анализируются чувствительность и специфичность методов. Рассматривается последовательность применения функциональных методов и их прогностические возможности при сравнении с коронарографией у больных ИБС.

Ключевые слова: ишемическая (коронарная) болезнь сердца, диагностика, нагрузочные ЭКГ-тесты, радионуклидные методы оценки миокардиальной перфузии, стресс-ЭхоКГ, компьютерная томография, коронарография, мета-анализ.

The paper reviews the indications, contraindications, limitations, and strengths of the modern functional methods for coronary heart disease (CHD) diagnostics. As well as the widely used electrocardiography (ECG) based exercise stress tests, the following informative methods are described: myocardial perfusion assessment, stress echocardiography (EchoCG), magnetic resonance imaging and multi-spiral computed tomography of the heart. The sensitivity, specificity, diagnostic order, and prognostic value of these methods are compared to those of coronary angiography in CHD patients.

Key words: Coronary heart disease, diagnostics, stress ECG tests, radionuclide methods of myocardial perfusion assessment, stress EchoCG, computed tomography, coronary angiography, meta-analysis.

При обследовании больного с подозрением на ишемическую (коронарную) болезнь сердца (ИБС, КБС) *анамнестические данные*: наличие или отсутствие предшествующего инфаркта миокарда (ИМ), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) у ближайших родственников; пол и возраст; наличие или отсутствие основных факторов риска (ФР): величина артериального давления (АД), уровни холестерина, липопротеинов низкой плотности, глюкозы в плазме крови, курение табака, позволяют более точно установить диагноз КБС (ИБС), чем оценка

болевого синдрома. По существу подобный анализ учитывает комбинацию анамнестических данных и различных эпидемиологических ФР и в большинстве случаев позволяет предсказать, будет ли у больного с жалобами на боль в грудной клетке при катетеризации сердца обнаружена КБС. При таком детальном анализе еще до тестирования вероятность болезни определяют на основании симптоматики, пола и ФР, а дополнительная информация, получаемая при электрокардиографической (ЭКГ)-пробе с дозированной физической нагрузкой (ФН), чаще

©Лупанов В.П., 2011
e-mail: lupanovvp@mail.ru
Тел.: 414-63-06

[Лупанов В.П. — ведущий научный сотрудник отдела проблем атеросклероза].

всего используется для подтверждения диагноза [1-3]. Больные с промежуточной степенью вероятности обструктивной ИБС должны пройти тестирование с ФН, тогда как больные с высокой степенью вероятности направляются на прямое инвазивное обследование. Границы для определения промежуточной степени вероятности ИБС обычно устанавливаются на уровне 10-90 % или 20-80 %.

Выявление ишемии миокарда обычно осуществляется с помощью нагрузочных тестов, стресс-сцинтиграфии или стресс-эхокардиографии (ЭхоКГ) и других современных методов. Во многих случаях выбор теста основан на местном опыте и доступности того или иного метода тестирования. Хотя можно использовать самые разные тесты, важно избегать ненужных этапов (методов) диагностики. Выбирая тот или иной метод для выявления ИБС, следует принимать во внимание риски, связанные с самим исследованием. Следует сопоставлять риски, сопряженные с влиянием ФН, фармакологических препаратов, контрастных веществ, инвазивных процедур и суммарной ионизирующей радиации, с рисками, связанными с самим заболеванием или отсрочкой диагноза [3].

Основные функциональные методы исследования

ЭКГ в покое в 12 отведениях является обязательным методом диагностики ишемии миокарда при стенокардии. Однако изменения на ЭКГ в покое часто отсутствуют, в основном у больных без ИМ в анамнезе. Особую ценность имеет ЭКГ, снятая во время болевого эпизода. Как правило, это нередко удается выполнить при стационарном наблюдении за больным. Во время ишемии миокарда на ЭКГ фиксируются изменения конечной части желудочкового комплекса — сегмента ST и зубца T.

Обследование пациентов с подозрением на ИБС следует начинать с *велозргометрии (ВЭМ)* или *тредмил-теста*. Наиболее часто для подтверждения стенокардитической природы симптомов и получения объективных доказательств индуцированной ишемии используют ЭКГ с дозированной ФН, ввиду доступности и низкой стоимости этого исследования. Однако нагрузочные пробы невозможно проводить у больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, сосудов нижних конечностей и др. Часть больных, чаще женщины, не могут достичь субмаксимального уровня ФН из-за детренированности, отсутствия навыков езды на велосипеде, поэтому точность этого метода у женщин ограничена. У ряда больных проба с ФН не может быть оценена из-за преждевременного прекращения нагрузки. При оценке нагрузочных ЭКГ-проб необходимо учитывать весь комплекс клинических данных — возраст, наличие ФР, характер болевого синдрома. Проба с ФН считается “положительной” в плане диагностики ИБС, если воспроизводятся типичные для пациента боль или стеснение в груди и возникают характерные для ишемии изменения на ЭКГ. Однако не всегда боль сопровождается снижением сегмента ST. Проба считается положительной, если ишемическое снижение сегмента ST появится без боли, либо если типичный приступ стенокардии (СТ) развивается без снижения сегмента ST. Положительный результат пробы в 2/3 случаев связан с КБС. Наличие положительной пробы у мужчины среднего возраста со СТ напряжения (СТН) свидетельствует о высокой вероятности стенозирующего коронарного атеросклероза. Напротив, у молодой женщины с атипичным болевым синдромом и отсутствием основных ФР, даже при наличии положитель-

ного результата нагрузочного теста, диагноз ИБС маловероятен.

При использовании нагрузочной пробы недостаточно определить только ее чувствительность (возможность метода давать минимум ложноположительных результатов) и специфичность (возможность метода давать минимум ложноотрицательных результатов). Необходимо знать вероятность наличия заболевания у лиц с положительным тестом или возможность развития ИБС у лиц с отрицательным ответом (т. е. прогностическую значимость). Прогностическая значимость и сами результаты нагрузочного теста зависят от распространенности заболевания в конкретной группе (гр.) населения.

Учитывая большую важность тестовой информации, необходимо во всех случаях (при отсутствии противопоказаний) стремиться к выполнению нагрузочных проб у больных стабильной СТ (ССТ). ЭКГ-проба с ФН является методом выбора:

- при первичном обследовании, если больной может выполнять ФН, и возможна интерпретация ЭКГ;
- при значительном ухудшении симптомов у больного ИБС;
- при исследовании в динамике, если достигнут адекватный контроль СТ.

Пробы с ФН широко используются для оценки лечения, в т.ч. хирургического: чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или аортокоронарное шунтирование (АКШ).

Однако нагрузочная ЭКГ-проба является недостаточно чувствительным предиктором рестеноза после ЧКВ. Ее чувствительность составляет 40-55 %, что значительно уступает однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) или стресс-ЭхоКГ. Более низкая чувствительность нагрузочной ЭКГ-пробы и невозможность определить с ее помощью распространенность заболевания ограничивают диапазон ее применения для оценки состояния больных как до, так и после ЧКВ. При отсутствии у пациентов симптомов ишемии и специальных показаний рутинное выполнение нагрузочных тестов или радионуклидной визуализации миокарда после ЧКВ не назначается [4,5]. У пациентов, которым было проведено ЧКВ, возможности повторных нагрузочных ЭКГ-проб в выявлении рестеноза часто переоцениваются. Чтобы выявить стеноз, а не предсказать вероятность его возникновения, целесообразно нагрузочное тестирование в более поздние сроки (через 3-6 мес. после ЧКВ) [6]. У больных без острого коронарного синдрома (ОКС) с постепенным формированием хронической окклюзии, как правило, развивается коллатеральное кровоснабжение постокклюзионного русла. У пациентов с формированием хороших коллатералей нагрузочные тесты не всегда выявляют признаки ишемии миокарда.

Поскольку ишемия миокарда (как сопровождающаяся СТ, так и бессимптомная) ухудшает прогноз, некоторые специалисты выступают за рутинное нагрузочное тестирование больных ИБС. Однако в настоящее время в практических руководствах и рекомендациях по нагрузочному тестированию [7-9] предпочтение отдается селективной оценке пациентов, относящихся к группе высокого риска (например, со сниженной функцией левого желудочка (ЛЖ), многососудистым поражением коронарных артерий (КА), поражением проксимального отдела передней нисходящей КА, с подозрением на пора-

жение основного ствола левой КА; с указанием в анамнезе на внезапную сердечную смерть, с сахарным диабетом (СД), пациентам с “опасными” профессиями, а также с субоптимальными результатами ЧКВ или АКШ (т. е. с неполной реваскуляризацией миокарда) [10].

Американские исследователи ретроспективно оценивали применение нагрузочных тестов в общей практике у больных ИБС через ≥ 90 сут. после коронарной реваскуляризации [11]. Анализировали также частоту проведения повторной коронарографии и повторной реваскуляризации после нагрузочных тестов. Среди 28 177 больных ИБС в возрасте 18–64 лет, подвергнутых реваскуляризации миокарда у 21046 чел. выполнена ЧКВ и у 7131 — АКШ), в 59 % случаев проводили, по крайней мере, 1 нагрузочный тест за последующие 24 мес. наблюдения: в 61 % — после ЧКВ и в 51 % — после АКШ). Наиболее часто нагрузочные тесты проводили в период 6–12 мес. после реваскуляризации. Среди нагрузочных тестов с визуализацией миокарда чаще применяли радионуклидные исследования — перфузионная сцинтиграфия миокарда (ПСМ), чем стресс-ЭхоКГ. Хотя больше чем у половины больных после реваскуляризации миокарда были выполнены нагрузочные тесты, только у 11 % из них потребовались последующая повторная катетеризация сердца (коронарография) в течение 30 сут. после нагрузочного теста и лишь у 5 % из всех пациентов, подвергнутым нагрузочному тестированию, в те же сроки (30 сут.) была проведена повторная реваскуляризация миокарда.

У лиц с синдромом гипервентиляции и повышенной симпатико-адреналовой реакцией в ответ на ФН предпочтительней использовать пробу с *чреспищеводной электрической стимуляцией предсердий (ЧПЭС)*. ЧПЭС имеет преимущество перед пробой с ФН у пациентов с высоким АД. Отсутствие гипертензивной реакции при ЧПЭС в некоторых случаях дает возможность дифференцировать истинно ишемические изменения сегмента ST от нарушений фазы реполяризации, обусловленных перегрузкой ЛЖ давлением. По той же причине ЧПЭС может быть рекомендована пациентам с неадекватным повышением АД при ВЭМ или тредмил-тесте. Кратковременность индуцируемой при ЧПЭС ишемии (в течение нескольких секунд после прекращения стимуляции ишемическое снижение сегмента ST исчезает) позволяет использовать этот метод для диагностики ИБС у пациентов с нарушениями сердечного ритма и подозрением на синдром слабости синусового узла, т. к. дополнительно можно получить важную информацию о его функции. ЧПЭС можно также применять у больных ИБС с сопутствующей с застойной сердечной недостаточностью, дыхательной недостаточностью, когда проба с ФН чаще всего противопоказана.

Медикаментозные внутривенные (в/в) пробы с введением дипиридамола, изопроterenолола, добутамина, аденозина и др. — безопасны, высокоэффективны и доступны большинству кардиологических отделений; к тому же они не уступают по чувствительности ВЭМ. Например, по информативности проба с изопроterenололом у больных с атипичным болевым синдромом и при поражении одной КА не уступает ВЭМ; однако выраженность симпатико-адреналовой реакции, субъективно плохо переносимой больными, делает пробу с изопроterenололом все же резервным методом диагностики (при невозможности выполнения пробы с ФН) [8].

Амбулаторное холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ. Этот метод целесообразен для выявления признаков ишемии миокарда при повседневной активности, в т.ч. для диагностики безболевой ишемии миокарда. Критерием ишемии миокарда при суточном мониторировании (СМ) ЭКГ является депрессия сегмента ST на ≥ 2 мм при ее длительности не < 1 мин. Имеет также значение и длительность ишемических изменений по данным СМ ЭКГ. Если общая продолжительность снижения сегмента ST достигает 60 мин, то это можно расценивать как проявление тяжелой КБС и является одним из показаний к реваскуляризации миокарда. Чувствительность СМ ЭКГ в диагностике ИБС составляет 44–81 %, специфичность — 61–85 %. СМ ЭКГ имеет меньшую информативность в выявлении преходящей ишемии по сравнению с пробой с ФН, т. к. во время мониторирования многие больные просто не доводят себя до приступа стенокардии из-за невысокой физической активности (ФА). У СМ ЭКГ по сравнению с нагрузочным тестом имеются следующие принципиальные недостатки:

- во время ХМ пациент сам выбирает нагрузочный режим, поэтому часто не достигает субмаксимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС);
- нагрузка не носит непрерывно-нарастающего характера;
- нагрузочный режим не поддается немедленному контролю врача (возможен только ретроспективный анализ).

Сложным моментом остается методика анализа и стандартизации ФА больных СтН при СМ ЭКГ. Амбулаторное ХМ ЭКГ особенно информативно для выявления вазоспастической Ст или Ст Принцметала, которая сопровождается, как правило, синусовой тахикардией и желудочковыми нарушениями ритма сердца. Эти эпизоды кратковременны, и, после их окончания, сегмент ST возвращается к исходному положению. СМ ЭКГ необходимо также для выявления серьезных нарушений ритма, часто сопровождающих ИБС. Амбулаторное ХМ ЭКГ проводится и при предполагаемой Ст и немой ишемии (особенно в ночные часы) при отрицательной пробе с ФН. Часто СМ ЭКГ и проба с ФН дополняют друг друга и позволяют объективизировать функциональное состояние больных со Ст, особенно при повторных диагностических исследованиях, и у больных, перенесших ЧКВ или АКШ. Несмотря на большой объем получаемой информации (количество эпизодов депрессии сегмента ST за сут., их продолжительность и степень (ст.) выраженности, соотношение болевых и безболевых эпизодов) методику СМ ЭКГ довольно трудно интерпретировать. Сложность анализа создают артефакты, “наводка” и “дрейф” изолинии при естественных движениях пациента. При этом снижение качества записи оценивается при наибольшей ФА больного, т. е. как раз в то время, когда наиболее вероятна регистрация ишемических эпизодов.

Для диагностики ишемии миокарда часто используются тесты, основанные либо на определении снижения перфузии, либо на индуцировании ишемических аномалий движения стенки во время ФН или фармакологического стресса. Самыми распространенными методами визуализации при нагрузке являются ЭхоКГ и ПСМ. Обе методики могут применяться в сочетании с другими методами ФН или фармакологической нагрузки. Методики визуализации при нагрузке обладают рядом преимуществ

по сравнению с обычной ЭКГ с ФН, в т.ч.: более высокой диагностической точностью [3], способностью количественно оценивать и локализовать области ишемии, способностью выдавать диагностическую информацию при наличии аномалий (изменений) на ЭКГ в состоянии покоя или когда больной не может выполнять нагрузку. По этим причинам методы визуализации при нагрузке предпочтительнее использовать у больных, ранее перенесших ЧКВ или АКШ. Наличие ишемии у больных с ангиографически подтвержденными промежуточными поражениями КА позволяет прогнозировать дальнейшие неблагоприятные события.

Показаниями к проведению визуализирующих методов исследования — нагрузочной ЭхоКГ и ПСМ, для диагностики ИБС являются: полная блокада левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ); постоянная электрокардиостимуляция (ЭКС) желудочков; синдром предвозбуждения желудочков (WPW); наличие депрессии сегмента ST в покое > 1 мм, включая пациентов с гипертрофией ЛЖ (ГЛЖ) и принимающих дигоксин; неспособность пациента к выполнению ФН, достаточной для достижения диагностически значимых результатов пробы (в этих случаях имеются прямые показания для проведения фармакологических стресс-тестов); перенесенные вмешательства по реваскуляризации миокарда — для получения информации о локализации ишемии, функциональной значимости поражений КА и наличия жизнеспособного миокарда.

С помощью *радионуклидных методов* (сцинтиграфия с таллием-201), можно определить функциональные нарушения перфузии миокарда, зарегистрировать вентрикулограмму по изображению внутривентрикулярной массы крови неинвазивным методом (радионуклидная вентрикулография).

Перфузионная ОФЭКТ является известным диагностическим исследованием. Она обеспечивает более чувствительное и специфичное определение ИБС, чем ЭКГ с ФН. По сравнению с инвазивной ангиографией, чувствительность и специфичность сцинтиграфии при нагрузке составляет 85-90 % и 70-75 %, соответственно [3].

Сцинтиграфия миокарда осуществляется с помощью гамма-камеры. Метод заключается в изучении региональной перфузии миокарда путем распределения радиофармпрепарата (РФП) (таллий-201), введенного в/в во время (на высоте) нагрузки, и его перераспределения в покое через 4 ч после нагрузки. Существует два варианта ПСМ: двухмерная ПСМ и ОФЭКТ. Для ПСМ чаще всего используют таллий-201 и технеций-99m. Чувствительность и специфичность сцинтиграфии с нагрузкой составляют в среднем: 85-90 % и 70-75 %, соответственно [12].

Показания к стресс-ЭхоКГ и стресс-сцинтиграфии аналогичны. Выбор метода зависит от его доступности и опыта исследователей. Преимуществом стресс-ЭхоКГ перед ПСМ является более высокая специфичность, возможность более точного изучения анатомии и функции сердца, большая доступность и меньшая стоимость, а также отсутствие облучения. Однако у 5-10 % больных не удается получить адекватное изображение.

Визуальная оценка локальной сократимости, применяемая при стандартной Эхо-КГ, существенно усложняется при нагрузочных пробах, когда требуется проводить ее в динамике, на фоне высокой ЧСС. Поэтому интерпретация результатов стресс-ЭхоКГ существенно зависит

от опыта врача и характеризуется низкой межоператорской воспроизводимостью.

Стресс-ЭхоКГ и ПСМ, являясь более затратными по сравнению с ЭКГ-пробой при ФН, имеют важное значение при обследовании больных с низкой вероятностью наличия КБС, прежде всего женщин, при неоднозначных результатах ЭКГ с нагрузкой, при выборе артерии для реваскуляризации миокарда и оценки ишемии после реваскуляризации. Имеются следующие преимущества стресс-тестов с визуализацией миокарда в сравнении с ЭКГ-пробами с ФН: первостепенное диагностическое и прогностическое значение, способность локализовать ишемию миокарда, возможность получить большую диагностическую информацию у пациентов с изменениями ЭКГ в покое или у пациентов, которым невозможно выполнить пробу с ФН.

Нарушения перфузии миокарда у больных коронарным атеросклерозом носят очаговый характер. Чаще определяются стабильные зоны нарушения перфузии, обусловленные перенесенным ИМ или кардиосклерозом. При поражении одной КА зона нарушенного кровоснабжения на сцинтиграммах, как правило, соответствует бассейну кровоснабжения этой КА; при наличии дефекта перфузии в двух областях миокарда, следует думать о поражении 2-х или 3-х КА. Большую помощь в диагностике ИБС оказывает сцинтиграфия миокарда, выполненная на фоне проб с ФН или фармакологических проб с дипиридамолом, аденозином, ацетилхолином и др. При этом локальная зона преходящей ишемии миокарда проявляется в виде возникающего очага нарушенной перфузии миокарда. Чувствительность сцинтиграфии миокарда с таллием-201, проводимой на фоне функциональных нагрузочных проб (НП), достигает до 90-95 %. В связи с этим, получение отрицательного результата позволяет во многих случаях не проводить инвазивное ангиографическое исследование. Особенно важное диагностическое значение имеет сцинтиграфия миокарда с таллием-201 в случаях затрудненной или невозможной интерпретации ЭКГ при НП: блокады ножек пучка Гиса, выраженная ГЛЖ, неспецифические изменения сегмента ST и зубца Т, лечение дигоксином и др. Важное значение имеет сцинтиграфия миокарда с таллием-201 и как метод отбора больных для коронарографии и оценки эффективности хирургического лечения ИБС [13-15].

Новейшие методы ОФЭКТ, использующие синхронизацию с ЭКГ, улучшают точность диагностики в различных популяциях больных, включая женщин, пожилых и больных СД [16]. Дополнительная информация, полученная от одновременно проводимого определения содержания кальция при применении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), может еще больше повысить точность диагностики [17].

К числу новейших методик визуализации при нагрузке относятся также стресс-МР, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и сочетанные методы.

ПЭТ. Исследования перфузии миокарда с применением ПЭТ свидетельствуют об отличных диагностических возможностях этого метода с точки зрения диагностики ИБС. Сравнения ПЭТ-визуализации перфузии с ОФЭКТ также свидетельствовали в пользу первой [18]. Мета-анализ результатов, полученных с применением ПЭТ, выявил 92 % чувствительности и 85 % специфичности при диагностике ИБС, что превосходит показатели для ОФЭКТ перфузии миокарда. Измерение миокардиально-

го кровотока в абсолютных единицах (мл/г/мин.) с применением ПЭТ еще больше повышает точность диагностики, особенно при многососудистых поражениях, и может применяться для мониторинга результатов разных методов лечения.

ПЭТ имеет преимущества перед ОФЭКТ, связанные с возможностями количественной оценки миокардиального кровотока (и коронарного резерва), более высоким разрешением изображений и меньшей радиационной нагрузкой. ПЭТ сердца считается “золотым стандартом” в неинвазивной оценке перфузии и жизнеспособности миокарда [16-18]. Чувствительность и специфичность ПЭТ в выявлении стенозов $\geq 50\%$ достигают 91 % и 89 %, соответственно [18]. Метод имеет высокую ценность в прогнозировании сердечно-сосудистых осложнений и многососудистого поражения КА.

Стресс-ЭхоКГ — устоявшийся диагностический метод, позволяющий выявлять ишемию с большей точностью, чем ЭКГ с нагрузкой. Наиболее часто применяемым методом является тестирование с ФН, как правило — ВЭМ, однако могут использоваться и фармакологические стрессорные препараты, такие, как добутамин и реже дипиридамол. Применение метода требует адекватной подготовки и опыта, т. к. она, в большей степени, чем остальные способы визуализации, является зависимой от исследователя. Суммарная чувствительность и специфичность ЭхоКГ при нагрузке составляют 80-85 % и 84-86 %, соответственно [3]. Стресс-ЭхоКГ становится распространенным методом комплексной неинвазивной диагностики, который позволяет детализировать ишемию миокарда, определить бассейн стенозированной КА, определять жизнеспособность миокарда в зоне постинфарктного поражения, оценивать резерв сократимости ЛЖ [9]. Если нарушение кровоснабжения миокарда (ишемия) носит преходящий характер, то появляющееся патологическое движение стенки ЛЖ (диастолическая, а затем и систолическая дисфункция) служит признаком (маркером) для определения локализации и ст. выраженности ишемии миокарда. Нарушение сократимости ЛЖ развивается после снижения коронарного кровотока, но, как правило, до появления характерных изменений на ЭКГ и симптомов Ст (т.н. “ишемический каскад”). Метод стресс-ЭхоКГ может быть использован при исходно измененной ЭКГ: блокадах ножек пучка Гиса, ГЛЖ, постинфарктных изменениях, влиянии медикаментозной терапии и др., а также при сомнительных и ложноположительных результатах ЭКГ-проб с ФН. К последним техническим усовершенствованиям можно отнести использование контрастных веществ для облегчения идентификации региональных аномалий движения стенки и для визуализации перфузии миокарда. Эти вещества повышают возможность интерпретации изображений, однако метод визуализации перфузии пока не разработан.

Еще более перспективным методом исследования является *тканевая Допплер-ЭхоКГ*. Этот метод позволяет количественно оценить региональную скорость сокращения миокарда. Использование метода дало возможность значительно улучшить информативность стресс-ЭхоКГ, в т.ч. на более ранних этапах развития КБС. Количественный характер оценки метода снижает вариабельность результатов и степень субъективности их интерпретации. Для ультразвуковой количественной оценки сократимости миокарда и программы обработки данных применяется

тканевая доплерография (ТДГ). Наиболее удобным режимом ТДГ для использования стресс-ЭхоКГ служит режим цветового картирования [19]. В этом режиме можно одновременно анализировать движение всех стенок исследуемой проекции ЛЖ и регистрировать миокардиальные скорости, картируемые цветом. Наиболее простым количественным критерием ишемии при стресс-ЭхоКГ является недостаточный прирост пиковой систолической скорости (S_m) на фоне нагрузки. В литературе описано достоверное снижение пиковых скоростей у основания стенок ЛЖ, находящихся в бассейне артерий с гемодинамически значимым стенозом просвета. ТДГ дополняет современные ультразвуковые методы диагностики ишемии миокарда и способствует повышению точности и воспроизводимости исследования. Имеются также данные о том, что ТДГ может повысить прогностическое значение стресс-теста.

Стресс-ЭхоКГ с добутамином и другими фармакологическими препаратами все шире внедряют для оценки вызванных ишемией локальных нарушений сократимости миокарда и жизнеспособности миокарда [20, 21]. Выявляемое при стресс-ЭхоКГ или контрастной вентрикулографии нарушение локальной сократимости ЛЖ у больных ИБС не обязательно связано с необратимым повреждением миокарда. Его жизнеспособность в такой зоне может быть сохранена, однако сократительная функция снижена или отсутствует. С точки зрения патофизиологии это объясняется адаптацией миокарда к условиям сниженного кровотока и хронической ишемии в виде соответствующего пропорционального снижения сократительной активности (“гибернирующий миокард”); а также воздействием повторных эпизодов ишемии, повышающих потребность миокарда в кислороде. Существуют три основных способа *определения жизнеспособности миокарда* [22]:

- доказательства наличия метаболической активности миокарда (ПЭТ). Основное ограничение этого метода — недостаточная доступность в настоящее время;
- оценка перфузии миокарда и сохранности функциональных ультраструктур кардиомиоцитов (КМЦ) — радиоизотопные исследования с ^{201}Tl и препаратами технеция, миокардиальная контрастная ЭхоКГ;
- выявление сократительного резерва миокарда (стресс-ЭхоКГ с добутамином). Выявление сократительного резерва позволяет выделить гр. больных, у которых реваскуляризация миокарда повышает как глобальную, так и региональную сократимости ЛЖ — существенного независимого фактора улучшения отдаленного прогноза.

В таблице 1 показаны чувствительность и специфичность различных функциональных методов в диагностике стабильной ИБС по результатам проведенных мета-анализов [23-28].

Протоколы с нагрузкой достаточно просто выполняются в рутинном режиме с помощью ОФЭКТ и ПЭТ, в то время как магнитно-резонансная томография (МРТ) и КТ с нагрузкой трудоемки, неудобны и применяются ограничено. Открытый ОФЭКТ-томограф более комфортен для больных, чем замкнутые тоннели КТ и особенно МРТ. Следует подчеркнуть, что РФП для радионуклидной диагностики при меньшей лучевой нагрузке не вызывают аллергических реакций и других побочных эффектов (ПЭ), в отличие от контрастных препаратов и рентгеновского излучения при КТ [29].

Магнитный резонанс (МР). МР-исследование сердца при нагрузке с применением фармакологических

Таблица 1

Чувствительность и специфичность неинвазивных функциональных тестов в диагностике КБС [26]

Методы	Чувствительность	Специфичность (%)	Мета-анализ
ЭКГ проба с ФН	68 %	77 %	[27]
ПСМ, ОФЭКТ	88 %	73 %	[28]
Добутамин стресс-ЭхоКГ	81 %	84 %	[28]
Перфузионная МРТ с контрастным усилением	91 %	81 %	[30]
МРТ при стресс-индуцированном нарушении сокращения миокарда	83 %	86 %	[29]
КАГ с помощью МСКТ (с 64-детекторами)	99 %	89 %	[31]

Таблица 2

Показания к использованию различных процедур получения изображения для диагностики обструктивной ИБС и для оценки прогноза у лиц без установленной ИБС^a [51]

		Бессимптомные (скрининг)	Симптоматические			Прогностическая ценность положительного результата ^a	Прогностическая ценность отрицательного результата ^a	Ссылки
				Оценка вероятности ^b обструктивной болезни перед тестированием				
				Низкая	Промежуточная	Высокая		
				Анатомическое тестирование				
Инвазивная ангиография	III A	III A	IIb A	I A	I A	I A		3
МСКТ ангиография	IIb ^c	IIb B	IIa B	III B	IIb B	IIa B		32,43,44
МР ангиография	III B	III B	III B	III B	III C	III C		47
				Функциональное тестирование				
Стресс-ЭхоКГ	III A	III A	I A	III A ^d	I A	I A		3
Радионуклидная визуализация	III A	III A	I A	III A ^d	I A	I A		3
Стресс-МР	III B	III C	IIa B	III B ^d	IIa B	I A		3,16,17,30
ПЭТ перфузия	III B	III C	IIa B	III B ^d	IIa B	I A		18

Примечание: ^a Функциональная визуализация показана также для оценки прогноза известного коронарного стеноза; ^b До тестирования вероятность болезни вычисляют на основании симптоматики, пола и ФР; ^c Это относится к МСКТ ангиографии, а не к оценке содержания кальция; ^d У больных с обструктивной ИБС, документированной по результатам ангиографии, функциональное тестирование может быть полезным для выработки стратегии реваскуляризации на основании оценки распространенности, тяжести и локализации ишемических поражений; * Классы рекомендаций и уровни доказательности см. в таблице 3 и таблице 4.

стрессоров может использоваться для выявления аномалий движения стенки, индуцированных инфузией добутина, или аденозин-индуцированных аномалий перфузии. В клинической практике МР-исследование сердца стало применяться недавно, поэтому опубликовано мало работ о сравнении этого метода с другими, хорошо изученными неинвазивными способами визуализации [3]. Сравнительно недавно проведенный мета-анализ показал, что чувствительность МР в обнаружении стресс-индуцированных аномалий движения стенки составляет 83 %, а специфичность 86 %, а при визуализации дефектов перфузии — 91 % и 81 %, соответственно [26]. Проспективная многоцентровая оценка диагностических возможностей стресс-МР при исследовании перфузии также показала высокую чувствительность, однако специфичность оказалась ниже.

Существуют два неинвазивных ангиографических методов, обеспечивающие прямую визуализацию КА: МСКТ и МР исследование (МРИ).

МСКТ сердца и КА является неинвазивным методом исследования коронарного русла, определения стенотических поражений, выявления различных аномалий КА, оценки артериальных и венозных шунтов. Показаниями для применения МСКТ служат: определение коронарного атеросклероза на основе выявления и количественной оценки коронарного кальциноза, неинвазивная коронаро- и шунтография (артериальные и венозные шунты). Чаще всего МСКТ и электронно-лучевая томография применяются как дополнительные диагностические тесты у пациентов в возрасте < 65 лет с сомнительными результатами нагрузочных тестов или наличием традиционных коронарных ФР при отсутствии установленного диагноза ИБС. Следует указать, что как в гр. больных ИБС, так и в

Классы рекомендаций

Классы рекомендаций	Определение
Класс I	Доказательства и/или общее мнение, что данная процедура или вид лечения является благотворным полезным, эффективным.
Класс II	Спорные доказательства и/или расхождение во мнениях по поводу пользы /эффективности данного вида лечения или процедуры.
Класс IIa	Доказательства/мнение склоняются в пользу пользы/эффективности.
Класс IIb	Доказательства/мнение недостаточно убедительно устанавливают пользу/эффективность
Класс III	Доказательства и/или общее мнение, что данная процедура или вид лечения не является полезным/ эффективным, а в ряде случаев может принести вред.

гр. здоровых отмечается увеличение частоты кальциноза с возрастом, поскольку с годами усиливается вероятность более тяжелых форм атеросклероза.

В последние годы получены данные о высокой эффективности метода в ранней диагностике коронарного атеросклероза и ИБС. По данным исследований, у пациентов с ИБС чувствительность и специфичность МСКТ в выявлении гемодинамически значимых стенозов в проксимальных и средних сегментах КА составляют 86 % и 97 %, соответственно [30]. Широкое внедрение МСКТ позволит сократить сроки обследования пациентов, лучше определить больных с ранними формами ИБС, избежать выполнения коронарографии у пациентов с нормальными или малоизмененными КА. Методом МСКТ с контрастированием пытаются обнаружить “перфузионные” нарушения миокарда в покое и при фармакологических пробах [31–34].

Исследования и мета-анализы использования МСКТ для выявления ИБС показали высокую прогностическую ценность отрицательного результата, что свидетельствует о том, что МСКТ является отличным методом для исключения выраженной ИБС [35,36]; в то же время положительные результаты обладают лишь умеренной прогностической ценностью. Опубликованы два многоцентровых исследования: результаты одного совпали с результатами ранее выполненных мета-анализов [37], тогда как другое исследование показало умеренную прогностическую ценность отрицательного результата (83–89 %) [38]. С ишемией была связана только примерно половина стенозов, признанных значительными по результатам МСКТ [41]. Это показывает, что МСКТ ангиография не способна точно установить гемодинамическую значимость стеноза (КА). Иными словами, МСКТ является достоверным методом для исключения тяжелой ИБС у больных ССт и нестабильной Ст (НСт) и у больных низкой или умеренной вероятностью ИБС. Однако МСКТ ангиография, как правило, завышает тяжесть атеросклеротической обструкции, и для принятия решения по поводу лечения больного требуется дополнительное функциональное тестирование.

МР-коронароангиография. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что с точки зрения диагностики ИБС, МР-коронароангиография обладает более низким коэффициентом результативности, и она менее точна, чем МСКТ [35].

Гибридная/комбинированная визуализация. Сочетание методов анатомической и функциональной визуализации представляется весьма привлекательным, поскольку про-

странственная корреляция структурной и функциональной информации на объединенных изображениях может облегчить исчерпывающую интерпретацию коронарных поражений и их патофизиологических последствий. Такое сочетание можно получить либо путем объединенной записи изображений, либо с помощью приборов, позволяющих проводить одновременно два вида исследований: МСКТ и ОФЭКТ, МСКТ и ПЭТ. Возможность выполнения и точность комбинированной визуализации оценивались в ходе одноцентровых исследований; было показано, что МСКТ и визуализация перфузии дают независимую прогностическую информацию. Данных крупных или многоцентровых исследований пока нет.

К сожалению, в выборе диагностического метода не последнюю роль играют финансовые вопросы: при равных или почти равных диагностических возможностях преимущество имеют менее дорогие методы. Однако, выбирая между дешевым, но менее результативным, и дорогим, но более точным методом, следует помнить, что неправильный или неточный диагноз может привести к ошибкам в лечении и последующим большим затратам для ликвидации их последствий [20].

Инвазивные исследования. Согласно распространенной практике, многим больным, у которых перед тестированием вероятность ИБС оценивается как промежуточная или высокая, выполняют катетеризацию без предварительного функционального тестирования. Если неинвазивная визуализация при нагрузке противопоказана, не позволяет установить диагноз или недоступна, помогает измерение фракционного резерва кровотока (ФРК) или резерва коронарного кровотока. Даже опытные интервенционные кардиологи не могут точно оценить значимость большинства промежуточных стенозов (КА) на основании визуальной оценки или количественной коронароангиографии (КАГ) [39,40]. Отсрочка ЧКВ или АКШ у больных с ФРК 0,80 безопасна, а клинические результаты могут быть очень хорошими [41]. Таким образом, в отсутствии информации при оценке функциональных последствий умеренных стенозов КА показано измерение ФРК.

Определение жизнеспособного миокарда. Несмотря на разные виды лечения, прогноз у больных с хронической ишемической систолической дисфункцией ЛЖ неблагоприятен. При выборе метода лечения следует ориентироваться на результаты неинвазивной оценки жизнеспособности миокарда у больных с плохой функцией ЛЖ. Для оценки жизнеспособности и прогнозирования клинических результатов реваскуляризации миокарда пред-

Таблица 4

Уровни доказательности		
Уровень доказательности	A	Данные, полученные в ходе многочисленных РКИ или мета-анализов
Уровень доказательности	B	Данные, полученные в ходе одного РКИ или больших нерандомизированных исследований
Уровень доказательности	C	Консенсус мнений экспертов и/или данные мелких, ретроспективных исследований

лагались многочисленные методы визуализации, включая ПЭТ, ОФЭКТ и стресс-ЭхоКГ с добутамином. В целом, методы радионуклидной визуализации обладают высокой чувствительностью, тогда как методы, оценивающие сократительный резерв, обладают несколько более низкой чувствительностью, но более высокой специфичностью. МРТ обладает высокой диагностической точностью при оценке трансмурального распространения рубца, но его способность в определении жизнеспособного миокарда и прогнозировании восстановления движения стенки не выше, чем у других способов визуализации [42]. Отличия в результатах разных методов визуализации невелики, и, как правило, выбор того или иного способа основан на доступности и опыте врача. Имеющиеся данные опираются, в основном, на результаты наблюдательных исследований или мета-анализов, за исключением 2 рандомизированных, клинических исследований (РКИ) ПЭТ-визуализации [43]. Больным с достаточно большим объемом дисфункционального, но жизнеспособного миокарда, реваскуляризация миокарда, скорее всего, принесет пользу, у них может иметь место улучшение региональной и общей сократительной функции, симптоматики, способности к ФН и долгосрочного прогноза; тогда как у больных, не имеющих жизнеспособного миокарда, реваскуляризация не улучшает прогноз.

КАГ. Диагноз КБС может быть поставлен у большинства пациентов на основании анамнеза, подкрепленного результатами неинвазивных исследований. Но если остаются сомнения в диагнозе, медикаментозная терапия не дает ожидаемых эффектов или развивается НСт, то вероятно тяжелая КБС, требующая реваскуляризации; тогда больному необходимо предложить процедуру коронарографии. Наиболее эффективным способом выявления стенозов КА является КАГ, при которой атеросклеротические бляшки (АБ) визуализируются рентгенологически. Эта процедура связана с некоторым риском, но, как правило, незначительным [9]. Основными показаниями к КАГ являются: решение вопроса о целесообразности хирургического лечения больных ИБС; уточнение диагноза или дифференциальная диагностика у пациентов с неясными проявлениями ИБС; обследование лиц определенных профессий, связанных с риском (летчики, космонавты, водители транспорта и др.); ОИМ в первые часы заболевания для проведения активной тромболитической терапии (ТЛТ); оценка состояния после операции КШ (определение проходимости шунтов).

КАГ не следует назначать больным ССт, которые отказываются от инвазивного лечения, предпочитают избежать реваскуляризации, не являются кандидатами на ЧКВ или АКШ, а также пациентам, у которых реваскуляризация не приведет к улучшению качества жизни (КЖ) (ЕОК, 2006). Хотя КАГ считают “золотым стандартом” в диагностике КБС (именно она является методом оценки чувствительности и специфичности нагрузочных проб), необходимо отметить, что метод дает только анатомическую инфор-

мацию. Клиническая значимость выявляемых при КАГ поражений зависит не только от количества и ст. сужения КА, но и от физиологических последствий. Поэтому вопрос о тактике ведения больных КБС решается не только на основании обнаружения стенозов, а даже в большей степени на основании их функциональных эффектов, клинической симптоматики, жизнеспособности участков миокарда, кровоснабжаемых стенозированными сосудами, и выраженности систолической дисфункции ЛЖ.

В последние годы с целью более полной оценки характера поражения КА выполняют *внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ)*, которое позволяет увидеть не только двухмерный силуэт сосуда, как при ангиографии, но и обеспечивает томографическую оценку площади просвета, размера и разрыва АБ. Эта методика позволяет: оценить размеры и характер самого атероматоза, более детально оценить структуру АБ, вероятность атеротромбоза, осложнений ЧКВ и др. ВСУЗИ — ценное дополнение к ангиографии, облегчающее диагностические и терапевтические процедуры, в т.ч. стентирование. При ВСУЗИ стентов с лекарственным покрытием, было показано, что у них порог раскрытия, имеющий прогностическое значение для появления осложнений в отдаленном периоде, исключая рестеноз и тромбоз стента, ниже, чем у непокрытых стентов. Однако метод ВСУЗИ требует дорогостоящего оборудования и высоко квалифицированного персонала [45].

Анализ состава АБ на основании обратного рассеивания радиочастотного излучения, т.н. “*виртуальной гистологии*”, разделяет АБ на фиброзные, фиброзно-жировые с некротической корой или без нее, или кальцинированные, что имеет большое значение для вынесения показаний к коронарному стентированию.

Оптическая когерентная томография (ОКТ) является вариантом внутрисосудистой визуализации, основанной на использовании света, и обладает большей способностью пространственного разрешения, чем ВСУЗИ (15 vs 100 микрон). Ее проникающая способность ниже, чем у ВСУЗИ, но она позволяет подробно рассмотреть эндolumинальные границы.

Однако, несмотря на интенсивное развитие неинвазивных методов исследования [46-48], только контрастная КАГ позволяет выбрать оптимальный способ лечения: медикаментозный или реваскуляризацию миокарда.

Таким образом, прогресс современной медицины во многом обусловлен появлением новых функциональных методов диагностики, и поэтому своевременная, правильная и точная диагностика обеспечивает успех в лечении больного КБС и в конечном итоге решает его судьбу [8, 17, 49]. Диагноз представляется гипотезой, которую в истину превращают конкретные факты и, прежде всего, результаты объективных методов обследования больного. С этих позиций невозможно представить себе современную медицину без функциональных нагрузочных проб, других неинвазив-

ных методов исследования (КТ, ПЭТ) [50] и КАГ. КАГ без функциональных проб редко бывает обоснованной, она показана только больным с вновь возникшими тяжелыми и неконтролируемыми симптомами.

Прогностическая ценность. В клинической практике диагностика и прогностическая оценка часто проводятся одновременно, чем по отдельности, а многие диагностические исследования дают также и прогностическую информацию. Нормальные результаты функциональной визуализации связаны с хорошим прогнозом, тогда как документированная ишемия сопряжена с повышенным риском серьезных сердечно-сосудистых осложнений. Показатели промежуточного и высокого риска при стресс-визуализации — это ишемия при низком уровне нагрузки, ишемия с ранним началом, множественные зоны аномалий движения стенки высокой ст. или обратимый дефект перфузии. Показатели низкого риска при стресс-визуализации — это ишемия при высоком уровне нагрузки, ишемия с поздним началом, одна зона анома-

лий движения стенки низкой ст. или малый обратимый дефект перфузии, или отсутствие признаков ишемии. Часто кажущаяся анатомическая тяжесть поражения не соответствует ее анатомическому влиянию на кровоснабжение сердца, особенно при стабильной ИБС.

В настоящее время доказательства в пользу использования **современных тестов для выявления ИБС** основываются на результатах мета-анализов и многоцентровых исследований (таблица 2) [51]. В группах бессимптомных и симптоматичных больных показаны возможности “анатомического” и функционального тестирования, согласно классам рекомендаций (таблица 3) и уровням доказательности (таблица 4), а также прогностическая ценность положительного и отрицательного результата.

Не следует забывать, что поражение сердца при том или ином заболевании (ИБС) является только частью системного поражения организма, поэтому выявление атеросклероза КА требует обязательного исследования и других сосудистых бассейнов [1,20,52].

Литература

1. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца. Изд. второе, переработанное. Москва “Триада-X” 2009; 248 с.
2. Baer FM. Stress-ECG is adequate to detect myocardial ischemia: when are additional diagnostic tests needed? Dtsch Med Wochenschr 2007; 132(39): 2026-30.
3. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al. **Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology.** Eur Heart J 2006; 27: 1341-81.
4. Sedlis SP, Eisenberg MJ. Prognostic value of early exercise testing after coronary stent implantation: a strategy of routine stress testing after percutaneous coronary intervention is not of proven benefit. Am J Cardiol 2008; 101:1681.
5. Eisenberg MJ, Blankenship JC, Huynt T, et al. Evaluation of routine functional testing after percutaneous intervention. Am J Cardiol 2004; 93: 744 -7.
6. Лупанов В.П. Сравнение электрокардиографических нагрузочных проб и других современных инструментальных методов в оценке эффективности чрескожных коронарных вмешательств и выявлении рестеноза. Тер архив 2010; 4: 67-73.
7. Gibbons RG, Balady GJ, Beasley JW, et al. **ACC/AHA guidelines for exercise testing: executive summary. A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing).** Circulation 1997; 96: 345-54.
8. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. М.: МЕДпресс-информ 2007; 3-е изд., перераб. и доп., 328 с.
9. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр), ВНОК, 2008. Кардиоваск тер профил 2008; 6 (приложение 4): 40 с.
10. Beller GA Stress testing after coronary revascularization. Too much, too soon. JACC 2010; 56: 1335-7.
11. Shah BR, Cowper PA, O'Brien SM, et al. **Patterns of cardiac stress testing after revascularization in community practice.** JACC 2010; 56: 1328-34.
12. Сергиенко В.Б. Радионуклидные исследования при атеросклерозе (обзор) Кардиолог вестн 2009; том IV (XVI) № 3: 78-83.
13. Лупанов В.П. Алгоритм неинвазивной диагностики ишемической болезни сердца. Сравнительная оценка функциональных проб. РМЖ 2004; 12: 718-20.
14. Mastouri R, Sawada SG, Mahenthiran J. Current noninvasive imaging techniques for detection of coronary artery disease. Expert Rev Cardiovasc Ther 2010; 8(1): 77-91.
15. Kisacik HL, Ozdemir K, Altinyay E, et al. Comparison of exercise stress testing with simultaneous dobutamine stress echocardiography and technetium- 99m isonitrite single-photon emission computerized tomography for diagnosis of coronary artery disease. Eur Heart J 1996; 17(1): 113-9.
16. Giri S, Shaw LJ, Murthy DR, et al. Impact of diabetes on the risk stratification using stress single-photon emission computed tomography ESC/EACTS Guidelines 2547myocardial perfusion imaging in patients with symptoms suggestive of coronary artery disease. Circulation 2002; 105: 32-40.
17. Schuijff JD, WijnsW, Jukema JW, et al. A comparative regional analysis of coronary atherosclerosis and calcium score on multislice CT versus myocardial perfusion on SPECT. J Nucl Med 2006; 47: 1749-55.
18. Bateman TM, Heller GV, McGhie AI, et al. **Diagnostic accuracy of rest/stress ECG-gated Rb-82 myocardial perfusion PET: comparison with ECG-gated Tc-99m sestamibi SPECT.** J Nucl Cardiol 2006; 13: 24-33.
19. Bengel FM, Higuchi T, Javadi MS, et al. **Cardiac positron emission tomography.** JACC 2009; 54(1): 1-15.
20. Функциональная диагностика сердечно-сосудистых заболеваний. Под ред. Ю.Н.Беленкова, С.К.Тернового. М.: ГЭОТАР-Медиа 2007; 976 с.
21. Di Carli MF, Dorbala S, Meserve J, et al. Clinical myocardial perfusion PET/CT. J Nucl Med 2007; 48(5): 783-93.
22. Хадзегова А.Б., Копелева М.В., Юшук Ю.Н., Габитова Р.Г.Современные возможности тканевой доплерографии и области ее применения. Сердце 2010; 9(4): 251-61.
23. Mastouri R, Mahenthiran J, Sawada SG. The role of stress echocardiography and competing technologies for the diagnostic and prognostic assessment of coronary disease. Minerva Cardioangiol 2009; 57(4): 367-87.
24. Саидова М.А. Стресс-эхокардиография с добутамином: возможности клинического применения в кардиологической практике. РФК 2009; 4: 73-9.
25. Беленков Ю.Н., Саидова М.А. Оценка жизнеспособности миокарда: клинические аспекты, методы исследования. Кардиология 1999; 1: 6-13.
26. Skinner J.S., Smeeth L., Kendall J.M. et al. NICE guidance. Chest pain of recent onset: assessment and diagnosis of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin. Heart 2010; 96: 974-8.

27. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, et al. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation* 1989; 80(1): 87-98.
28. Heijenbroek-Kal MH, Fleischmann KE, Hunink MG. Stress echocardiography, stress single-photon-emission computed tomography and electron beam computed tomography for the assessment of coronary artery disease: a meta-analysis of diagnostic performance. *Am Heart J* 2007; 154(3): 415-23.
29. Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhi AF, et al. Diagnostic performance of positron emission tomography in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *Acad Radiol* 2008; 15(4): 444-51.
30. Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF, et al. Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *JACC* 2007; 50(14): 1343-53.
31. Mowatt G, Cumming E, Waugh N, et al. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of 64-slice or higher computer tomography angiography as an alternative to invasive coronary angiography in the investigation of coronary artery disease. *Health Technol Assess* 2008; 12(17): iii-iv, ix-143.
32. Schroeder S, Achenbach S, Bengel F. Cardiac computed tomography: indications, applications, limitations, and training requirements: report of a Writing Group deployed by the Working Group Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29: 531-56.
33. Сергиенко В.Б., Аншелес А.А. Молекулярные изображения в оценке атеросклероза и перфузии миокарда. *Кардиол вестник* 2010; том V (XVII), № 2: 76-82.
34. Синицын В.Е. Современная роль компьютерно-томографической ангиографии в диагностике коронарного атеросклероза и ишемической болезни сердца. *Кардиол вестник* 2010; том V (XVII), № 2: 53-7.
35. Bastarrika G, Ramos-Duran L, Rosemblum MA, et al. Adenosine-stress dynamic myocardial CT perfusion imaging: initial clinical experience. *Invest Radiol* 2010; 45(6): 306-13.
36. Jahnke C, Nagel E, Gebker R, et al. Prognostic value of cardiac magnetic resonance stress test: adenosine stress perfusion and dobutamin stress wall motion imaging. *Circulation* 2007; 115(13): 1669-776.
37. Nagao M, Matsuoka H, Kawakami H, et al. Detection of myocardial ischemia using 64-slice MDCT. Comparison with stress/rest myocardial scintigraphy. *Circ J* 2009; 73(5): 905-11.
38. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med* 2008; 359: 2324-36.
39. Botman KJ, Pijls NH, Bech JW, et al. Percutaneous coronary intervention or bypass surgery in multivessel disease? A tailored approach based on coronary pressure measurement. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 63: 184-91.
40. Tonino PA, de Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009; 360: 213-24.
41. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *JACC* 2007; 49: 2105-11.
42. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *JACC* 2002; 39: 1151-8.
43. Beanlands RS, Nichol G, Huszti E, et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). *JACC* 2007; 50: 2002-12.
44. Bluemke DA, Achenbach S, Budoff M, et al. Noninvasive coronary artery imaging: magnetic resonance angiography and multidetector computed tomography angiography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and the Councils on Clinical Cardiology and Cardiovascular Disease in the Young. *Circulation* 2008; 118: 586-606.
45. Tuscus EM, Bayturan O, Kapadia S. Coronary intravascular ultrasound: a closer view. *Heart* 2010; 96: 1318-24.
46. Meijboom WB, Meijjs MF, Schuijff JD, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *JACC* 2008; 52: 2135-44.
47. Sarno G, Decraemer I, Vanhoenacker PK, et al. On the inappropriateness of noninvasive multidetector computed tomography coronary angiography to trigger coronary revascularization: a comparison with invasive angiography. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2: 550-7.
48. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med* 2008; 359: 2324-36.
49. Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца (под ред. акад. Е.И. Чазова, чл.-корр. РАМН В.В. Кухарчука, проф. С.А. Бойцова). М.: Медиа Медика 2007: 736 с.
50. Knuuti J. Integrated positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in coronary disease. *Heart* 2009; 95: 1457-63.
51. Kolh P, Wijns W, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 38 Suppl: S1-S2.
52. Чазов Е. И. Бойцов С.А. Пути снижения сердечно-сосудистой смертности в стране. *Кардиол вестник* 2009; I (XVI), (1): 5-10.

Поступила 19/04-2011

Отчет о проведении научно-образовательного форума “Кардиология 2011”

Г.Я. Масленникова

ФГУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины”

Минздравсоцразвития России

Scientific and Educational Forum “Cardiology 2011”

G.Ya. Maslennikova

State Research Centre for Preventive Medicine

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — ведущие причины смерти населения всех экономически развитых стран с переходной экономикой. В последние годы наблюдается эпидемия ССЗ в некоторых развивающихся странах. Показатели смертности от ССЗ в Российской Федерации (РФ) одни из самых высоких. По данным официальной статистики в 2009г в России от ССЗ умерли 1 млн. 136 тыс. 661 человек, 39 % из которых — в трудоспособном возрасте, 25–64 лет. Смертность от ССЗ в России более, чем в 4 раза превосходит таковую в США, Японии, экономически развитых странах Европейского региона.

Начиная с 2003г, в России обозначилась тенденция снижения смертности от ССЗ. Создание и работа системы непрерывного медицинского образования для повышения информированности медицинских работников о современных методах укрепления здоровья, профилактики возникновения и прогрессирования заболеваний и их осложнений может внести положительный вклад в динамику смертности от ССЗ в стране. Научно-образовательные Форумы “Кардиология” являются необходимым звеном этой системы и предназначены для врачей практического здравоохранения в целях совершенствования оказания ими эффективной медицинской помощи населению и внедрения новых достижений в области профилактики ССЗ, неинвазивных и инвазивных методов диагностики, медикаментозных, эндоваскулярных и хирургических методов лечения.

Всероссийский научно-образовательный Форум “Кардиология 2011” явился продолжением научно-образовательных Форумов “Кардиология”, которые проходят ежегодно в г. Москве с 1998г Форум “Кардиология 2011” состоялся 15–17 февраля в гостинице “Рэдиссон Славянская” (Radisson SAS). Организаторами Форума были: Минздравсоцразвития России, ФГУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздравсоцразвития России, Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК), Национальное общество “Кардиоваскулярная Профилактика и Реабилитация” и ЗАО “МЕДИ Экспо”.

В рамках форума были проведены 3 пленарных заседаний и 12 симпозиумов. Пленарные заседания проходили под единым названием “Совершенствование медицинской помощи больным сердечно-сосудистыми заболеваниями”, в рамках которых были представлены доклады по актуальным проблемам организации помощи кардиологическим больным

в практическом здравоохранении, современным технологиям медицинской профилактики ССЗ, стратегиям лечения цереброваскулярных заболеваний, гендерным особенностям ССЗ, новостям в диагностике и лечении сердечно-сосудистой патологии. Основные темы симпозиумов были посвящены современным взглядам на клиническую эффективность и экономическую целесообразность применения лекарственных препаратов при первичной и вторичной профилактике факторов риска (ФР) ССЗ: курения, артериальной гипертензии, дислипидемий, сахарного диабета. На форуме была прочитана 21 лекция на пленарных заседаниях и сделаны 40 докладов на симпозиумах.

Слушателями Форума были врачи-кардиологи, терапевты, врачи других специальностей, заведующие отделениями учреждений практического здравоохранения, главные специалисты субъектов РФ, научные сотрудники, организаторы здравоохранения (таблица 1). На Форуме присутствовал 801 человек из 7 стран, в т.ч. 787 — из городов и областей субъектов РФ (таблица 2). Параллельно Форуму проходила специализированная выставка медицинского оборудования, техники, лекарственных препаратов. Все слушатели имели возможность получить материалы Форума: тезисы докладов (109 тезисов на CD носителях), национальные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ССЗ, разработанные экспертами ВНОК и утвержденные на ежегодных Национальных конгрессах кардиологов, последние публикации статей по данной проблеме.

Заключение, рекомендации. Образовательные Форумы “Кардиология” предназначены для совершенствования профессиональных знаний специалистов первичного звена здравоохранения и внедрения современных профилактических, диагностических и терапевтических технологий в практическое здравоохранение. Только достаточное количество высококвалифицированных, образованных специалистов может своевременно использовать такие методы в ежедневной практике; и в дальнейшем, это, несомненно, приведет к изменению существующей демографической ситуации в стране: повышению рождаемости и рождению здоровых детей, снижению заболеваемости и смертности, особенно в молодом, трудоспособном возрасте, улучшению качества жизни больных.

Ежегодное проведение научно-образовательных Форумов по Кардиологии, как одно из звеньев системы непрерывного профессионального совершенствования зна-

Таблица 1

Распределение слушателей
научно-образовательного Форума
“Кардиология 2011”
по профессиональному статусу

Аспирант	9
Ассистент	6
Научный работник	30
Врач-кардиолог	319
Врач-терапевт	134
Врач	53
Главный врач, зам.главного врача	33
Профессор, доцент	19
Зав.кафедрой	5
Зав.отделением	68
Медсестра, фельдшер	3
Не специалист	50
Преподаватель	5
Студент	27
Ординатор	35
Интерн	5
ВСЕГО:	801

ний врачей, будет способствовать снижению заболеваемости и смертности от ССЗ, являющимися значимым социальным и экономическим бременем для РФ. Для повышения эффективности работы Форума необходимы:

- включение Форума в план мероприятий Минздравсоцразвития РФ и издание соответствующего приказа или информационного письма;
- участие в организации и формировании программы Форума главных специалистов по профилактической медицине субъектов РФ, руководителей Центров Здоровья, учреждений практического здравоохранения;
- продолжение разработки, обсуждения, издания и распространения на Форуме национальных руководств по основам здорового образа жизни, профилактике, диагностике, лечению ССЗ и реабилитации больных в практическом здравоохранении;
- привлечение к участию в Форуме зарубежных экспертов по здоровому образу жизни, профилактике, современным методам диагностики и лечения ССЗ.

Очередной форум “Кардиология 2012” планируется провести 24-26 февраля 2012г в гостинице Рэдиссон САС Славянская (Radisson SAS) в г. Москве (www.mediexpo.ru). Активное участие всех заинтересованных лиц приветствуется.

Таблица 2

Распределение слушателей научно-образовательного Форума “Кардиология 2011” по месту проживания

Страна	Кол-во		
Абхазия	1	Магаданская обл.	1
Беларусь	2	Марий Эл респ.	2
Казахстан	1	Мордовия респ.	6
Кыргызстан	2	Москва	459
Россия	787	Московская обл.	121
Украина	1	Нижегородская обл.	4
Эстония	7	Новгородская обл.	2
		Омская обл.	2
Адыгея респ.	1	Оренбургская обл.	3
Алтайский край	3	Орловская обл.	1
Архангельская обл.	2	Пермский край	4
Астраханская обл.	4	Ростовская обл.	6
Башкортостан респ.	6	Рязанская обл.	25
Белгородская обл.	5	Самарская обл.	4
Брянская обл.	2	Санкт-Петербург	5
Владимирская обл.	4	Саратовская обл.	2
Волгоградская обл.	1	Саха респ.	2
Вологодская обл.	3	Сахалинская обл.	1
Воронежская обл.	2	Свердловская обл.	1
Дагестан респ.	3	Северная Осетия респ.	3
Ивановская обл.	2	Смоленская обл.	6
Ингушетия респ.	1	Ставропольский край	5
Иркутская обл.	1	Тамбовская обл.	3
Кабардино-Балкария респ.	3	Татарстан респ.	1
Калужская обл.	8	Тверская обл.	4
Кемеровская обл.	3	Томская обл.	1
Кировская обл.	2	Тульская обл.	16
Коми респ.	5	Тыва респ.	1
Краснодарский край	3	Тюменская обл.	1
Красноярский край	1	Удмуртия респ.	2
Курганская обл.	1	Ульяновская обл.	2
Курская обл.	1	Челябинская обл.	5
Липецкая обл.	9	Чувашия респ.	6
		Ярославская обл.	4

Поступила 30/03-2011

К юбилею Алексея Петровича Голикова

Alexey P. Golikov's jubilee



Алексей Петрович Голиков — выдающийся ученый-клиницист, заслуженный деятель науки РФ, академик РАМН, РАЕН, профессор, родился 17 июля 1921 года в г. Батайск Ростовской области.

В 1940-1945 гг. учился в Военно-морской медицинской академии в Ленинграде. Учеба в ВММА пришлось на суровые годы войны, тяжелые испытания Ленинградской блокады. Будучи курсантом академии, активно участвовал в работе научного кружка при кафедре факультетской терапии. Руководителем кафедры в эти годы был выдающийся ученый, один из основоположников отечественной кардиологии профессор А.Л.Мясников. Именно его Алексей Петрович считает своим наставником, определившим его дальнейший путь в медицине.

После окончания ВММА А.П.Голиков работает терапевтом в базовом лазарете Северного флота на Новой Земле, где наряду с лечебной работой занимается научными исследованиями по изучению АД у коренных жителей и военнослужащих, прибывших из других регионов России. Полученные результаты послужили основанием для пересмотра представлений о влиянии сурового климата Заполярья на развитие АГ. Исследования в области АГ А.П.Голиков продолжил в ВММА, где с 1949г он работал на кафедре факультетской терапии. Алексей Петрович обобщает результаты исследований в кандидатской диссертации, а затем на протяжении ряда лет продолжает изучать проблему АГ, выполняя новаторские работы по разработке методов ее ранней диагностики, лечения и профилактики.

Клинико-экспериментальные исследования А.П.Голикова по проблеме атеросклероза, в т.ч. приоритетные работы с использованием $4C^{14}$ холестерина, легли в основу докторской диссертации, которую А.П.Голиков защитил в 1968г. За 20 лет работы на кафедрах факультетской и госпитальной терапии А.П.Голиков прошел путь от ассистента до профессора.

С 1970г А.П.Голиков работал руководителем клиники неотложной терапии Четвертого главного управления МЗ СССР в г. Москве. В 1971г он избирается руководителем отдела острых терапевтических заболеваний НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского, с которым

неразрывно связаны последующие 40 лет многогранной деятельности А.П.Голикова. Основным направлением дальнейших его научных интересов становятся неотложные состояния в кардиологии.

Его работы по проблеме острого инфаркта миокарда посвящены вопросам обезболивания, нейрогуморальных, гемодинамических и метаболических нарушений в разные периоды развития заболевания. Монографии А.П.Голикова “Обезболивание при инфаркте миокарда”, “Дыхательная недостаточность в неотложной кардиологии” были удостоены премии им. А.Л.Мясникова Президиума РАМН.

Особое значение имеют многолетние исследования по проведению тромболитической терапии, коронароангиопластики со стентированием в первые часы инфаркта миокарда, изучению реперфузионного синдрома и методов его профилактики. А.П.Голиковым и его сотрудниками созданы методы прогнозирования и диагностики осложнений острого периода инфаркта миокарда. Были разработаны подходы к интервенционным вмешательствам и комплексной медикаментозной терапии у больных нестабильной стенокардией.

Алексей Петрович уделяет большое внимание проблеме гипертонического криза. По результатам его исследований были разработаны методы и алгоритмы дифференцированного лечения различных вариантов гипертонических кризов на догоспитальном и госпитальном этапах, профилактики повторных кризовых состояний.

С 1986г профессор А.П.Голиков становится Председателем, а с 1994г — Президентом Российского научно-медицинского общества терапевтов (РНМОТ), развивая традиции отечественной терапевтической школы, продолжая дело своих учителей и предшественников. Важными результатами работы А.П.Голикова на этом посту являются принятие РНМОТ в 1994г в ряды полноправных членов Международного общества интернистов (ISIM), а также проходящие съезды терапевтов России.

Признанием заслуг Алексея Петровича стало избрание его в 1984г чл.-корр. АМН СССР, а в 1991г — действительным членом АМН СССР.

Научная и общественная работа Алексея Петровича Голикова получила высокую международную оценку. Он избран почетным членом Американского общества интернистов; Кембриджским международным научным центром

занесен в книгу выдающихся ученых мира и награжден почетной медалью “Человек года 1995–1996 гг.”.

А.П.Голиков соединил в себе талант клинициста, научного исследователя и педагога, организатора здравоохранения и медицинской науки. Под его руководством выполнены 61 кандидатская и 14 докторских диссертаций. Он автор 12 изобретений, 15 рационализаторских предложений, 6 монографий, более 700 научных работ. Он является членом редколлегии ряда медицинских журналов, в т.ч. “Терапевтический архив”, “Кардиология”, “Физиология человека”, “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”, “Рациональная фармакотерапия в кардиологии”.

За выдающиеся достижения в медицинской науке и заслуги в подготовке научных кадров А.П.Голиков удостоен правительственных наград, Государственной премии и премии мэрии г. Москвы. За участие в Великой Отечественной войне награж-

ден двумя орденами Отечественной войны II степени и орденом Красной Звезды, медалью “За оборону Ленинграда”.

В своих выступлениях, беседах с учениками и коллегами Алексей Петрович часто приводит слова великого физиолога И.П. Павлова: “Что ни делаю, постоянно думаю, что служу этим, сколько позволяют мне мои силы, прежде всего моему отечеству, нашей русской науке. И это есть и сильнейшее побуждение, и глубокое удовлетворение”. Эти слова очень созвучны с тем, что делал и делает А.П.Голиков для отечественной медицины.

Редакционная коллегия журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”, многочисленные ученики и коллеги сердечно поздравляют с юбилеем и искренне желают Алексею Петровичу доброго здоровья, творческого долголетия и дальнейших успехов в его разносторонней деятельности на благо здравоохранения и медицинской науки России.



АСПИРИН КАРДИО®
СПЕЦИАЛЬНЫЙ СЕРДЕЧНЫЙ АСПИРИН

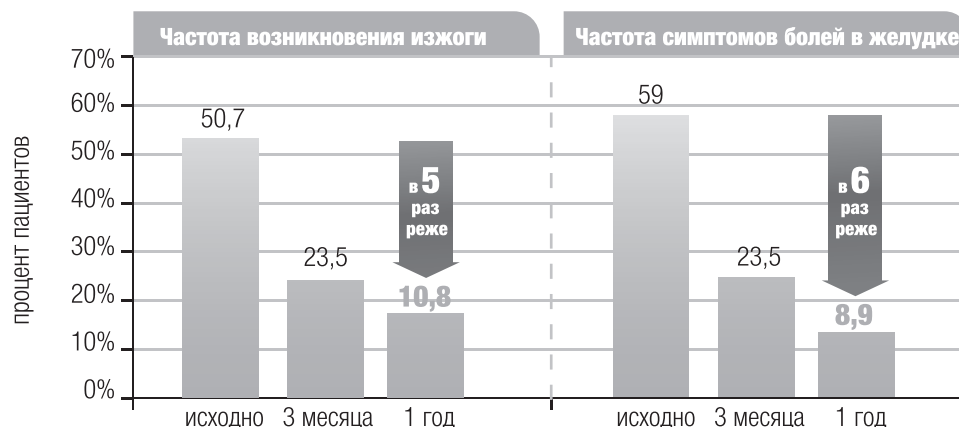


ВЫБОР ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

ФОРМА АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ (АСК)	МЫ ДУМАЕМ...	НА САМОМ ДЕЛЕ!
Покрытая кишечнорастворимой оболочкой (Аспирин® Кардио) 	Нет особых отличий от обычной формы по переносимости	При длительной терапии: на 72% достоверно снижает количество жалоб на изжогу, на 81% уменьшает боли в желудке и устраняет чувство переполнения ¹
Буферная (содержит антациды, например, гидроксид магния)	Антацидный компонент снижает риск ulcerогенного действия кислоты на слизистую желудка	Количество антацида в современных буферных формах недостаточны для изменения pH желудочного сока Доза антацида должна быть в 40 раз больше ² Повреждение слизистой оболочки желудка сопоставимо с применением обычной формы ³
Обычная	Вызывает раздражение слизистой желудка, диспепсические расстройства	Высокая вероятность раздражения слизистой желудка, особенно у пациентов с факторами риска ⁴



АСПИРИН® КАРДИО в кишечнорастворимой оболочке УЛУЧШАЕТ ПЕРЕНОСИМОСТЬ СО СТОРОНЫ ЖКТ при переводе с обычной АСК¹



¹. Dietz R, Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK). Z Kardiologie 2003, 92: 501-21. ². Dammann HG. Gastrointestinal tolerability profile of low-dose enteric-coated ASA. Gastroenterol Int. 1998, 11: 205-16. ³. Petroski D. Endoscopic comparison of three aspirin preparations and placebo. Clin Ther. 1993, 15(2): 314-20. ⁴. Banoob DW, McCloskey WW, Webster W. Risk of gastric injury with enteric- versus nonenteric-coated aspirin. Ann Pharmacother. 2002, 36(1): 163-6.

